



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

“ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE TRES FORMULACIONES MAGISTRALES HOSPITALARIAS DE SILDENAFIL EN SUSPENSIÓN ORAL PEDIÁTRICA ELABORADAS CON DIFERENTES VEHÍCULOS”

TRABAJO DE TITULACIÓN

TIPO: PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Presentado para optar al grado académico de:

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTORAS: LALALEO YANCHA MAYRA PATRICIA

LARA OLMOS HELEN CRISTINA

TUTORA: Dra. Adriana Rincón PhD.

Riobamba-Ecuador

2017

ESCUELA SUPERIOR DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal del Trabajo de titulación certifica que: El trabajo de investigación: ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE TRES FORMULACIONES MAGISTRALES HOSPITALARIOS DE SILDENAFIL EN SUSPENSIÓN ORAL PEDIÁTRICA ELABORADAS CON DIFERENTES VEHÍCULOS, de responsabilidad de las señoritas Helen Cristina Lara Olmos y Mayra Patricia Lalaleo Yancha, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del Trabajo de titulación, quedando autorizada su presentación.

FIRMA

FECHA

Dra. Adriana Rincón PhD.

DIRECTOR DE TESIS

Bqf. Valeria Rodríguez

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

Nosotras, Helen Cristina Lara Olmos y Mayra Patricia Lalaleo Yancha somos responsables de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en esta Tesis y el patrimonio intelectual de la Tesis de Grado pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Helen Cristina Lara Olmos

Mayra Patricia Lalaleo Yancha

DEDICATORIA

A Dios por permitirme alcanzar uno de mis más grandes sueños, por la salud, bendiciones y el hermoso regalo de la vida.

Al motor y pilar fundamental de mi vida mis padres Rene Lalaleo y Elvia Yancha por su apoyo incondicional quienes me enseñaron que el cielo es el límite y que los sueños se alcanzan con perseverancia y dedicación, sin importar cuántas veces tropieces en la vida, si te caes levántate, sacúdete y continua.

A mi segunda madre y hermana Mónica Lalaleo dios le pague por el apoyo constante en la lucha y alcance de este sueño, por ser el hombro donde podía sostenerme cuando creía que todo estaba perdido.

A mi hermana Stephania y sobrinos por compartir juntos momentos de felicidad y tristeza, por sus palabras de aliento que me impulsaron a ser mejor persona y no abandonar mis sueños.

Con mucho amor dedico este logro a mi familia, este sueño lo alcanzamos juntos.

Mayra Patricia

A:

Mis padres, CARMITA y HUGO, razón de ser de mi vida, por estar en mi camino, ya que han sido el pilar fundamental de mi vida, a ustedes que me dieron su confianza, cariño, paciencia, aliento y me demostraron las ganas de superarse cada día, por y para ustedes mi dedicación, esfuerzo y amor.

Mis hermanos Genaro y Alexander porque crecimos aprendiendo a ser fuertes ante la adversidad y como dice mi hermano, del sufrimiento salen las mejores personas los quiero con mi vida.

Mis apreciados tíos Ana María Lara y Juan Carlos Pastor, por entregar su confianza a mi dedicación y esfuerzo por salir adelante, sembrar su cariño y esfuerzo para poder florecer en mi carrera.

¡MUCHAS GRACIAS!

Helen Cristina

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por el don de la sabiduría y el conocimiento, por guiar mi camino y permitirme alcanzar mis sueños.

Agradezco a las personas más importantes en mi vida mis padres René y Elvia quienes me enseñaron el verdadero significado del amor, a ellos que hicieron posible alcanzar este sueño gracias a su enorme sacrificio y por estar siempre al pie del cañón en los momentos difíciles brindándome su apoyo incondicional

A mis hermanas y sobrinos preciosos, gracias por permitirme ser parte de su vida por su apoyo incondicional y cada palabra de aliento, espero ser para ellos ejemplo de superación

A Helen Lara, por ser más que una compañera mi mejor amiga gracias por estos años de amistad, lealtad, paciencia, confianza y dedicación.

A la Dra. Adriana Rincón y la BQF. Valeria Rodríguez, por impartir sus conocimientos y darnos la oportunidad de formarnos como profesionales al brindarnos su apoyo en la realización de este trabajo de titulación.

Un agradecimiento especial al BQF. Diego Vinueza y la Dra. Paola Villalón por cada palabra de aliento, por enseñarnos como enfrentar los obstáculos sin estar preparados muchas gracias por su apoyo.

Mayra Patricia

Ha pedido de mi madre, a Dios por cuidarnos en todos los momentos de la vida.

Mi eterna gratitud para mis padres y hermanos por ser el pilar fundamental en mi vida, brindarme su apoyo y mantenerse junto a mí para alcanzar esta meta

A mis compañeros y amigos, en especial a mi mejor amiga Mayra Lalaleo quien con su nobleza y entusiasmo me manifestó su apoyo incondicional, por ello llevo grandes recuerdos y una enorme gratitud.

A los docentes que durante el largo camino, me brindaron siempre su orientación, con profesionalismo para la adquisición de conocimientos, en mi formación como estudiante.

De igual manera a mi tutora Dra. Adriana Rincón PhD., quien me ha orientado para la realización de este proyecto, y cuyas aportaciones ayudaron a concluir nuestro trabajo y convertirme en una profesional, a la Dra. Valeria Rodríguez por el apoyo para la realización de este trabajo. Especial gracias al BQF. Diego Vinueza por guiarnos y darnos esperanzas cuando pensábamos que todo estaba perdido.

Al BQF. Luis Villarroel por ser ente y creador de este trabajo de investigación, gracias por darnos la confianza para poder desarrollarlo y permitirnos cumplir con nuestra meta.

Helen Cristina

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	xiv
SUMMARY	xv
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I.....	4
 1. MARCO TEÓRICO.....	4
1.1. Formulaciones magistrales.....	4
1.2. Hipertensión pulmonar.....	5
1.3. Composición de las formulaciones magistrales	6
1.4. Vehículos utilizados en formulación magistral	6
1.4.1. <i>Agua estéril</i>	7
1.4.2. <i>Agua conservans</i>	7
1.4.3. <i>ORA plus®</i>	8
1.5. Estabilidad.....	8
1.5.1. <i>Factores que interfieren en la estabilidad</i>	10
1.5.2. <i>Inestabilidad física</i>	10
1.5.3. <i>Inestabilidad química</i>	11
1.5.4. <i>Inestabilidad microbiológica</i>	12
1.6. Sildenafil citrato.....	13
1.6.1. <i>Nomenclatura del sildenafil citrato</i>	13
1.6.2. <i>Estructura química</i>	14
1.6.3. <i>Propiedades estructurales.</i>	15
1.6.4. <i>Efecto farmacológico</i>	15
1.6.5. <i>Interacciones</i>	15
1.6.6. <i>Efectos adversos</i>	16
1.6.7. <i>Mecanismos de acción</i>	17
1.6.8. <i>Aspectos farmacocinéticos</i>	17
CAPÍTULO II	18
2. METODOLOGÍA.....	19
2.1. Tipo y diseño de investigación.....	19
2.2. Unidad de análisis	19
2.3. Materiales y equipos de laboratorio	21

2.4.	Medicamento para la elaboración de Fórmulas Magistrales	23
2.5.	Preparación de fórmulas magistrales líquidas para estudio de estabilidad.....	24
2.6.	Preparación y construcción de la curva de calibración para evaluar la concentración de sildenafil por el método espectrofotométrico.	26
2.7.	Protocolo de estabilidad de las formulaciones magistrales de sildenafil en suspensión oral pediátrica para uso pediátrica.	27
2.7.1	<i>Objetivo:</i>	27
2.7.2	<i>Aspectos a considerar</i>	27
2.7.3	<i>Análisis para la determinación de la estabilidad.</i>	28
2.7.4	<i>Diseño para la recolección de muestras.</i>	29
2.7.5	<i>Metodologías para comprobar los parámetros de calidad físicos, químicos y microbiológicos de la formulación magistral.</i>	31
2.8.	Análisis, interpretación y presentación de resultados.	40
CAPÍTULO III		42
3.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	42
3.1.	Resultados de la evaluación de las características físicas	42
3.2.	Resultados de la evaluación de las características químicas	51
3.3.	Resultados de la evaluación de las características microbiológicas.....	54
CONCLUSIONES.....		57
RECOMENDACIONES.....		58
BIBLIOGRAFÍA		
ANEXOS		

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ESPOCH	Escuela Superior Politécnica de Chimborazo
INEC	Instituto Nacional de Estadísticas y Censo
HPN	La Hipertensión Pulmonar Neonatal
UFC	Unidades Formadoras de Colonias
RVP	Resistencia Vascular Pulmonar
NO	Óxido Nítrico
HDC	Hernia diafragmática congénita
GTP	Guanosin 5' Trifosfato
GMPc	Guanosin 3'-5' Monofosfato Cíclico
SENAE	Servicio Nacional de Aduanas del Ecuador
MSP	Ministerio de Salud Pública
mg	miligramos
mL	mililitros
[]	Contenido de Sildenafil en la Suspensión
F	Volumen de sedimentación
Mo	Microbiológico
®	Marca registrada

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-1 Conservantes antimicrobianos utilizados con mayor frecuencia en formulación magistral.....	13
Tabla 1-2 Denominación y composición de las formulaciones magistrales de sildenafil en suspensión.....	20
Tabla 2-2 Composición para cada lote de 350mL de suspensión.....	21
Tabla 3-2 Esquema de recolección para el estudio de estabilidad.....	21
Tabla 4-2 Información general de los comprimidos masticables de sildenafil.....	23
Tabla 5-2 Lotes empleados en la elaboración de formulaciones magistrales.....	24
Tabla 6-2 Formulaciones y vehículos a emplear para las preparaciones magistrales.....	28
Tabla 7-2 Condiciones de almacenamiento para el estudio de estabilidad.....	28
Tabla 8-2 Ensayos y parámetros para el desarrollo del estudio de estabilidad de las formulaciones magistrales.....	29
Tabla 9--2. Diseño para la recolección de muestras de las formulaciones magistrales en suspensión oral de uso pediátrico.....	30
Tabla 10-2. Concentraciones en partes por millón (ppm) de la muestra madre del estándar de sildenafil citrato.....	36
Tabla 11-2 Características a considerar de las placas Compact Dry® para la siembra de las formulaciones magistrales en forma de suspensión oral para uso pediátrico.....	38
Tabla 12-2. Condiciones de aceptación para la calidad microbiológica de productos farmacéuticos orales no estériles.....	39
Tabla 1-3 Porcentaje de colores reportados de la formulación 1 y 2 elaboradas con diferentes vehículos.....	43
Tabla 2-3 Prueba Anova de los variables de color entre las formulaciones.....	43
Tabla 3-3 Prueba Anova de los variables color y condición de almacenamiento.....	45

Tabla 4-3 Porcentaje de olores reportados de la formulación 1 y 2 con diferentes vehículos.....	47
Tabla 5-3 Prueba Anova de los variables olor y formulaciones.....	47
Tabla 6-3 Prueba Anova de los variables olor y condiciones de almacenamiento.....	49
Tabla 7-3 Concentraciones en mg/mL de sildenafil en las formulaciones magistrales de los tres lotes, almacenadas a 2-8 °C y menor a 30°C durante 15 días de estudio	52
Tabla 8-3 Porcentaje de concentración del principio activo sildenafil en la formulación magistral.....	53
Tabla 9-3 Resultados del estudio microbiológico efectuado a la formulación 1 sometida a condiciones de almacenamiento de 2-8°C y menor a 30°C del lote 1.....	55
Tabla 10-3 Porcentaje de <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Aerobios Mesófilos</i> reportados durante el estudio de estabilidad.....	56

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-1 Estructura química del sildenafil citrato.....	14
Figura 1-2 Metodología y condiciones para la elaboración y almacenamiento de las formulaciones magistrales.....	25
Figura 2-2 Esquema de preparación de la solución estándar de Sildenafil.....	26
Figura 3-2. Escala de referencia de colores elaborado para el estudio de estabilidad.....	32
Figura 4-2. Escala de referencia de olores elaborado para el estudio de estabilidad.....	33
Figura 5-2 Representación gráfica de la medición del volumen de sedimentación de una suspensión.....	35
Figura 6-2 Preparación y lectura de las muestras para la cuantificación de sildenafil.....	37

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfico 1-3 Diagrama de caja y bigotes de la dispersión del color entre las formulaciones.....	44
Gráfico 2-3 Diagrama de cajas y bigotes de la dispersión del color entre las condiciones de almacenamiento.....	46
Gráfico 3-3 Diagrama de cajas y bigotes de la dispersión del olor entre las formulaciones.....	48
Gráfico 4-3. Diagrama de cajas y bigotes de la dispersión de olor entre las condiciones de almacenamiento.....	50
Gráfico 5-3 Representación del porcentaje en relación al tiempo de estudio en días.....	54

ÍNDICE DE ANEXOS

- ANEXO A:** Datos de estabilidad física para la formulación magistral de sildenafil.
- ANEXO B:** Elaboración de las formulaciones magistrales de sildenafil a concentraciones teóricas de 2mg/mL.
- ANEXO C:** Elaboración y construcción de la curva de calibración del sildenafil citrato estándar.
- ANEXO D:** Análisis físico- químico de las formulaciones magistrales de sildenafil en suspensión oral pediátrica.
- ANEXO E:** Curva de calibración de sildenafil citrato estándar por el método de espectrofotometría UV- visible
- ANEXO F:** Cuantificación de sildenafil citrato en las formulaciones magistrales a concentraciones teóricas de 2mg/mL, correspondientes al Lote 3
- ANEXO G:** Control positivo de las placas compact Dry
- ANEXO H:** Análisis microbiológico de las formulaciones magistrales de sildenafil

RESUMEN

El objetivo del estudio fue determinar la estabilidad de la formulación magistral en suspensión oral de sildenafil al 2% empleada en la Hipertensión Pulmonar de neonatos en centros hospitalarios. La preparación constituyó en obtener el sildenafil citrato de tabletas masticables de sildenafil de 50 mg y empleando vehículos como: agua estéril (Formulación 1) y agua conservans (Formulación 2). Los parámetros analizados fueron físicos (color, olor, pH y volumen de sedimentación), químicos (contenido de sildenafil) y microbiológicos, evaluados sobre 72 muestras envasadas en frascos de vidrio ámbar de 30 mL y almacenadas a temperaturas de 2-8°C y menor a 30 °C, con tiempos de ensayos de 0, 2, 5, 8, 11 y 15 días. Los resultados reflejaron que las características de color y olor se modificaron significativamente en cada una de las formulaciones, en dependencia a la condición y tiempo de almacenamiento, siendo más estables a temperatura de 2-8°C y con agua conservans como vehículo. La estabilidad química representada por el contenido de sildenafil se mantuvo inalterada para ambas formulaciones en las diferentes condiciones de almacenamiento y hasta el día 8 de estudio, determinándose que para la formulación 2 se conservó la concentración de sildenafil hasta el día 11, sin importar la condición de almacenamiento. En cuanto a la estabilidad microbiológica se encontró que ambas formulaciones cumplen con los límites establecidos para productos farmacéuticos no estériles, detallados en la Farmacopea Americana 30

Palabras claves: <HIPERTENSIÓN PULMONAR NEONATAL (HPN)>, <SILDENAFIL SUSPENSIÓN>, <FORMULACIÓN MAGISTRAL>, <PACIENTES PEDIÁTRICOS>, <ESTABILIDAD>

SUMMARY

The objective of the study was to determine the stability of the master formulation in oral suspension of 2% sildenafil used in pulmonary hypertension of neonates in hospital centers. The preparation was to obtain sildenafil citrate 50 mg sildenafil chewable tablets and using as vehicles: sterile water (Formulation 1) and water conservans (Formulation 2). The analyzed parameters were physical (color, odor, pH and volume of sedimentation), chemical (sildenafil content) and microbiological, evaluated on 72 samples packed in amber glass bottle of 30 mL and stored at temperatures of 2–8 ° C and less than 30° C, with test times of 0, 2, 5, 8, 11 and 15 days. The results showed that the color and odor characteristics were significantly modified in each of the formulations depending on the storage condition and time, being more stable at a temperature of 2-8°C and with water conservans as a vehicle. The chemical stability represented by the sildenafil content was unchanged for both formulations in the different storage conditions and until day 8 of the study, determining that to the formulation 2 the sildenafil concentration was maintained until day 11, no matter the storage condition. Regarding microbiological stability, both formulations were found to comply with the limits established for non-sterile pharmaceutical products detailed in the American Pharmacopoeia 30.

Key words: <BIOCHEMISTRY>, <PHARMACY>, <NEONATAL PULMONARY HYPERTENSION (NHP)>, <SILDENAFIL (SUSPENSION)>, <MASTER FORMULATION>, <PEDIATRIC PATIENTS>, <STABILITY>.

INTRODUCCIÓN

La elaboración de fórmulas magistrales durante siglos ha sido una de las actividades desarrolladas por el Farmacéutico, constituyendo en una de las alternativas a las que pueden acceder pacientes patologías raras (Escribano, 2004, pp. 25), aportando un recurso muy valioso al problema de salud que por derecho le corresponde, el cual se fundamenta en el Plan Nacional del Buen Vivir específicamente en el Objetivo 3 que expone: “Mejorar la calidad de vida de la población al garantizar la atención integral de salud por ciclos de vida, oportuna y sin costo para los usuarios con calidad, calidez y equidad” (Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo, 2013, <http://www.buenvivir.gob.ec/objetivo-3.-mejorar-la-calidad-de-vida-de-la-poblacion>).

Las fórmulas magistrales permiten cubrir lagunas terapéuticas existentes en el mercado farmacéutico, como lo es la falta de productos dirigidos a pacientes pediátricos y neonatos. Los factores fundamentales que conllevan a su uso obligatorio y necesario son: la forma farmacéutica adaptada al tipo de paciente con dificultad de deglución, la necesidad de ajuste de dosis según peso y edad del paciente (Nieto, 2014, pp. 18-19).

La importancia de la utilización de este tipo de fármacos se ve reflejada en pacientes pediátricos y neonatos, puesto que, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de la mitad de los niños en países desarrollados reciben medicamentos que solamente existen en indicación para adultos, debiéndose ser adaptados a las condiciones únicas fisiológicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas de los pacientes pediátricos. Así, se sabe que un 70% de los medicamentos comercializados no incluyen datos pediátricos suficientes, especialmente en lo que respecta a la dosificación, porcentaje que puede alcanzar el 90% en neonatos (Martínez, 2012, pp: 30-42).

Estas preparaciones corresponden a una de las actividades más desarrolladas en los servicios hospitalarios, pues cubren las necesidades terapéuticas de los pacientes a través de los preparados personalizados para nutrición enteral y parenteral, combinaciones específicas para cuidados paliativos, preparaciones de citostáticos, mezclas endovenosas, etc.; por lo que es extremadamente importante que todos estos medicamentos mantengan una estabilidad adecuada, ya que al ser un producto extemporáneo debe garantizar una estabilidad durante su tiempo de empleo (Juárez, 2017, pp. 175-176).

En Ecuador, la Hipertensión Pulmonar constituye una patología con elevado índice de mortalidad en infantes menores a seis meses de edad, alcanzando según datos publicados por el INEC (Instituto Nacional de Estadísticas y Censo) el 14,68% en el año 2014 (INEC, 2014a). La Hipertensión Pulmonar Neonatal (HPN) es una de las enfermedades con mayor incidencia en los recién nacidos, su sintomatología aparece en el proceso de la transición de la fetal a la neonatal, ocasionando respiración y ritmo cardíaco acelerado, dificultad para respirar y cianosis (piel azulada) (Hurtado, 2009, pp. 14-15). En tal sentido, los centros hospitalarios han optado para su tratamiento el empleo de formulaciones magistrales pediátricas de sildenafil, siendo el medicamento de utilización en neonatos según referencias bibliográficas (Nahata, 2006; pp. 254-257).

El uso continuo de las fórmulas magistrales destinadas a pacientes neonatos hospitalizados y ambulatorios, ha generado la necesidad de establecer la estabilidad de este tipo de medicamentos con exactitud y bajo las condiciones propias de elaboración y almacenamiento, asegurando una adecuada conservación de las características físicas, químicas y microbiológicas con los que fueron preparados, permitiendo garantizar su eficacia y seguridad. Desconocer con precisión la estabilidad de estos medicamentos representa una gran dificultad, ya que al no encontrarse establecidas las condiciones de almacenamiento se asume riesgos de contaminación, considerando que se trata de productos extemporáneos.

Por lo expuesto, se propone en este estudio la evaluación de la estabilidad de fórmulas magistrales de sildenafil a diferentes condiciones de almacenamiento, a fin de establecer el tiempo, la temperatura y el vehículo con el cual las preparaciones mantienen sus características físicas, químicas y microbiológicas adquiridas al momento de su preparación.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo General

- Estudiar la estabilidad de tres formulaciones magistrales hospitalarias de sildenafil en suspensiones orales pediátricas elaboradas con diferentes vehículos.

Objetivos Específicos

- Desarrollar el protocolo de estudio de estabilidad considerando diferentes condiciones de almacenamiento de las formulaciones magistrales de sildenafil en suspensión oral pediátrica.
- Evaluar las características físico-químicas y microbiológicas de las tres diferentes formulaciones en los tiempos establecidos en el protocolo.
- Identificar los factores que influyen en la estabilidad de cada una las suspensiones orales pediátricas de sildenafil elaboradas con los diferentes vehículos

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Formulaciones magistrales.

Con el pasar del tiempo las formulaciones magistrales han fortalecido su importancia en los hospitales por sus beneficios, siendo uno de ellos su utilización en los tratamientos personalizados a pacientes con características físico-patológicas específicas, para los que se necesitan medicamentos a concentraciones y formas farmacéuticas no existentes en el mercado (Bautista et al, 2003, pp. 81-86).

Los pacientes pediátricos así como los neonatos, además de no tener capacidad de deglución, requieren dosificaciones dependientes del peso corporal (Rashed et al, 2014, pp. 306-308). No siempre encontrándose disponibles en el mercado formas farmacéuticas adecuadas para este tipo de pacientes, por lo que necesitan formas viables de administración oral como líquidos farmacéuticos, con dosis adaptadas a cada tipo de situación (Nahata y Allen, 2008, pp. 2112-2119) (Villanueva y García, 2015, pp. 22).

Una formulación magistral proviene de la manipulación técnica de una forma farmacéutica que posibilita la adaptación a un paciente individualizado, a fin de cumplir con la prescripción médica. Este medicamento se prepara y dispensa en el servicio de farmacia bajo la responsabilidad del Farmacéutico y cumpliendo con las buenas prácticas de formulación magistral (Farmacopea Argentina, pp.1025).

En Ecuador, actualmente la demanda de formulaciones magistrales se ha incrementado, debido a la necesidad de dar tratamientos a patologías que han causado el incremento de morbilidad en infantes, tales como la hipertensión pulmonar, que según datos reportados en el año 2014 por el INEC alcanzó el 14,68% de infantes fallecidos (INEC, 2014b, pp.1).

1.2. Hipertensión pulmonar.

La hipertensión pulmonar se define como una condición anormal de los vasos sanguíneos del pulmón, en donde la presión arterial diastólica y sistólica se encuentra por encima de 20 - 35 mm Hg, respectivamente. Se da como resultado de un incremento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) que se mantiene después del nacimiento del neonato. Sin tratamiento, el problema se desarrolla en un ciclo que contrae los vasos sanguíneos pulmonares, aumentando la RVP y disminuyendo la perfusión pulmonar, lo que conlleva a hipoxemia refractaria que termina en acidosis (Provenza, 2014, p. 24 - 26).

El tratamiento terapéutico para la hipertensión pulmonar neonatal (HPN) varía en condición de su etiología, sin embargo, la terapia principal se basa en la asistencia respiratoria y la administración de óxido nítrico inhalado (NO) que busca disminuir la RVP y evitar eventos que la aumenten (Gasque, 2009b, pp. 200-230) (INEC, 2014, http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/Publicaciones/Anuario_Nacimientos_y_Defunciones_2014.pdf).

El (NO) es una de las opciones empleadas y fue introducido en 1998 por Robert Furchgott, quien describió su propiedad de relajación del músculo liso con vasodilatación (Romero et al, 2006b, pp.186-200).

Los tratamientos para la HPN han empleado varios fármacos vasodilatadores, como agentes únicos o en sus combinaciones; resultando muchos de ellos tóxicos, costosos, ineficaces o parcialmente eficaces en ciertos pacientes, por ejemplo: la utilización de (NO) presenta costos elevados, adjuntando que el 30% de los pacientes no han respondido satisfactoriamente al tratamiento. Una importante alternativa ha resultado el empleo de sildenafil citrato, debido a su costo asequible y por presentar un mecanismo de acción que ofrece ventajas al tratamiento de la enfermedad (Romero et al, 2006c, pp.186-200).

El sildenafil citrato fue sintetizado en la década de los años 80 enfocado en la aplicación de hipertensión arterial sistémica y cardiopatía isquémica, siendo un medicamento de apoyo farmacológico en la HPN, gracias a sus efectos vasodilatadores pulmonares selectivos, pues incrementa los niveles de óxido nítrico al inhibir la fosfodiesterasa –5- del endotelio pulmonar. Diversos estudios realizados lo han catalogado como agente promisorio y bien tolerado para el tratamiento de esta patología, con un perfil de seguridad a largo plazo (Lee et al, 2005a, pp.869-884).

1.3.Composición de las formulaciones magistrales

Al momento de elaborar una formulación magistral el objetivo principal es obtener medicamentos estables, eficaces, de fácil preparación, con aspecto y sabor agradable al paciente, de fácil administración y bien tolerado. En el diseño de preparados extemporáneos dirigidos a niños, la edad es un factor determinante en la selección de la forma farmacéutica, la concentración adecuada y los excipientes empleados, pues deben ser seguros en todos los grupos de edad (Flaqué et al. 2011a, pp. 161-178).

Hoy en día las formulaciones líquidas representan uno de los productos magistrales con mayor demanda de preparación en los centros hospitalarios, debido a que permiten ajustar la dosis requerida por el paciente. Dentro de la composición general de estos preparados se encuentran: el principio activo seleccionado, vehículo, conservantes y edulcorantes. Es importante destacar que mientras menor cantidad de excipientes se emplee en la elaboración, mejor será la efectividad y seguridad en el paciente.

1.4.Vehículos utilizados en formulación magistral

Al elaborar fórmulas magistrales líquidas es indispensable utilizar vehículos y excipientes compatibles, que contribuyan y faciliten la administración del fármaco, mejorando sus características organolépticas, extendiendo la estabilidad del preparado y reduciendo los errores de dosificación de medicamentos en pacientes pediátricos, para de esta manera conseguir una terapia segura y eficaz (Unidad de Farmacotécnica Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, 2014). El vehículo utilizado en la formulación magistral líquida, es el excipiente que se encuentra en mayor cantidad, posibilitando su administración en pacientes pediátricos, neonatos y con problemas de deglución (García et al. 2014b, pp.1-14).

Dentro de los vehículo más utilizados y que se menciona en el boletín informativo SEFH de Farmacotecnia se encuentran: agua purificada, jarabes (agua purificada, azúcar y conservantes), polialcoholes, derivados de la celulosa y vehículos listos para usar (Ora Plus®, Ora Sweet®, Ora Sweet® SF, Ora Blend®, Ora Blend SF®, SyrSpend SF®, SyrSpend alka®) (García et al. 2014c, pp.1-14).

Es de esencial importancia mencionar que se debe evitar el uso de soluciones hipertónicas (jarabes concentrados o sorbitol al 70%), ya que al ser administrados en neonatos y pacientes pediátricos, aumenta el riesgo de provocar enterocolitis necrotizante. Los vehículos agua estéril y agua conservans permiten elaborar formulaciones líquidas sencillas, que contengan el mínimo en excipientes (García et al. 2014d, pp.1-14).

1.4.1. Agua estéril

Vehículo empleado en la elaboración de fórmulas magistrales. Es una solución estéril, libre de bacterias y sin solutos, obtenida de agua destilada para inyecciones. Se utiliza como un disolvente o diluyente para medicamentos o soluciones (USP 35, 2013, pp. 300).

Es utilizada principalmente para las aplicaciones de síntesis y química analítica, elaboración y preparación de reactivos en laboratorios y para la preparación de fórmulas extemporáneas.

1.4.2. Agua conservans

Vehículo muy empleado en la elaboración de formulaciones magistrales en el servicio de farmacia hospitalaria, compuesta por agua destilada y parabenos que contribuyen a conservar las características y propiedades de sustancias que en él se disuelvan. (Atienza, 2002a, pp.1)

Su composición está establecida de la siguiente manera, 0,25g de metilparabeno, 0,11g de propilparabeno y agua purificada c.s.p. 500mL.

Para este vehículo, se estima una estabilidad de 90 días conservada en nevera (2 - 8 °C) (Atienza, 2002b, pp.1).

1.4.3. *ORA plus®*

Es un vehículo de suspensión único utilizado para simplificar el proceso involucrado en la elaboración de productos extemporáneos. Son composiciones de suspensiones orales, en el que el polvo medicado se puede incorporar en *ORA-Plus®* para formar suspensiones, uniformes y estables (Perrigo, 2013a, pp.1-2).

Su composición comprende agua purificada, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, goma xanthan, carragenano, sulfato de calcio, trisodio fosfato, ácido cítrico y fosfato sódico como tampones, emulsión antiespumante de dimeticona preservado con metilparabeno y potasio sorbato (Perrigo, 2013b, pp.1-2).

Este vehículo se caracteriza por conservar las propiedades de la suspensión, se emplea diluido hasta el 50% con agua, es muy versátil por lo que se emplea para suspensiones pediátricas y geriátricas y preparaciones naso-gástrica (Perrigo, 2013c, pp.1-2).

1.5. Estabilidad

En general, el concepto de estabilidad de producto farmacéutico o de medicamento comprende la capacidad que tiene para conservar sus propiedades originales al momento de su diseñado (físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas), dentro del rango especificado de calidad por el tiempo determinado de conservación y uso. El término estabilidad contiene conceptos de permanencia de propiedades de cada uno de los componentes durante sus estudios, los cuales son indispensables para abordar criterios de aceptabilidad que varía según el estudio de estabilidad que se realice (Aguilar, 2012a, pp. 1-72)

Las formulaciones orales líquidas presentan más baja estabilidad y caducidad que las formas orales sólidas, especialmente en mayor riesgo de contaminación microbiana y en muchos casos pérdida de las características organolépticas (García et al. 2014a, pp.1-14).

Las propiedades de un medicamento y por las cuales se puede determinar su estabilidad son:

- Físicas: pH, color, olor y sabor.
- Químicas: contenido en principio activo, identidad y pureza.

- Microbiológicas: esterilidad para ciertas formas farmacéuticas.
- Toxicológicas: toxicidad local o sistémica.
- Terapéuticas: biodisponibilidad, eficacia y potencia,

La estabilidad de una fórmula magistral no se puede obtener de la extrapolación de un estudio de estabilidad de un producto farmacéutico, debido a que varía de una formulación a otra en dependencia al tipo de forma farmacéutica (líquida, sólida o semisólida), manipulación, material de acondicionamiento, almacenamiento y condiciones ambientales. Cuando se trata de formulaciones líquidas existen más componentes que tomar en cuenta como: el vehículo, agentes de suspensión conservantes, agente tampón, corrector de viscosidad, entre otros, aspectos que convierten en un desafío la determinación de su estabilidad (Ministerio de Salud, 2012, <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259372/Formulario+NACIONAL+FARMACOPEIA+ESPANHOL+com+alerta.pdf/8cf5a930-fc74-4e2c-b257-a59270e56526>).

Existe poca argumentación acerca del adecuado manejo de su preparación y estudios que fijen el tiempo de vida útil de la formulación magistral de sildenafil en Ecuador, sin embargo en países del primer mundo como Estados Unidos, México, Sur América, Europa, Australia e Israel se desarrollaron estudios en 53 centros hospitalarios, entre los años 2002 a 2003, en los cuales se registró un seguimiento farmacológico a pacientes que se sometieron a caminatas, donde se comprobó que los pacientes de estudio que recibían sildenafil citrato y mejoraron su capacidad de ejercicio y la hemodinámica (Nazzareno et al, 2011b, pp.1274-1283).

En Venezuela se desarrolló un estudio donde se compararon tres formulaciones magistrales de sildenafil en forma de solución para ser administradas por vía oral a concentraciones de 1mg/mL en el tratamiento de hipertensión pulmonar, almacenadas a 25 ± 2 °C, 5 ± 3 °C y 40 ± 2 °C. Los resultados para el pH, densidad y apariencia de las soluciones no registraron cambios en las diferentes muestras y condiciones de almacenamiento. En cuanto al contenido de sildenafil se encontraron diferencias en la concentración de las preparaciones magistrales debido a que en su preparación se emplearon comprimidos de diferentes marcas; para este estudio se recomendó partir de preparaciones elaboradas con tabletas del mercado que les permita garantizar el contenido de sildenafil. (Andrade et al, 2011, pp.1-8)

En el año 2013 se realizó un estudio de diseño y estabilidad físico-química de formulaciones pediátricas orales de sildenafil en la Universidad de Barcelona-España, donde emplearon dos formulaciones: Formulación I (suspensión de sildenafil puro) y formulación II (jarabe para diabéticos + sildenafil puro). Estas preparaciones partieron de concentraciones de 2mg/mL, almacenadas a (4, 25 y 40 °C) durante 90 días para el tratamiento de hipertensión pulmonar de pacientes pediátricos. Se evaluaron características como el pH, apariencia, comportamiento reológico, tamaño de la partícula y contenido de sildenafil. La formulación I fue la más estable desde el punto de vista físico- químico durante los 90 días y microbiológica a temperaturas de 4 y 25 °C, mientras que a 40 °C el contenido de sildenafil se mantuvo estable en sus límites por 60 días; mientras que la formulación II se mantuvo estable durante 30 días almacenada a 25 y 40° C, pero a 4° C el contenido de sildenafil bajo del 90% en el día 15 (Provenza et al, 2013a, pp.234-239).

1.5.1. Factores que interfieren en la estabilidad

- **Interacciones entre principio activo-inactivo:** es la causa más representativa para que exista algún tipo de degradación. Es indispensable conocer las características de los componentes, para que no se den interacciones no deseadas que alteren la estabilidad del medicamento (Fruto, 2012, pp. 1).
- **Temperatura:** es directamente proporcional a la velocidad de reacción. Si por cualquier razón se incrementaría 10°C su temperatura, la velocidad de reacción tiende a duplicarse e incluso triplicarse, por lo que su tiempo de conservación va a disminuir, factor utilizado en estudios de estabilidad acelerada (Aguilar, 2012c, pp. 1-72).
- **Luz ambiente:** energía radiante en forma de luz que puede ser absorbida por los fármacos y darse reacciones fotosensibles, se puede evitar utilizando envases que no permita que atravesase la luz (Aguilar, 2012d, pp. 1-72).
- **Oxígeno:** su contacto con el fármaco produce reacciones de oxidación catalizadas por la luz alterando su estabilidad al producir radicales libres que altera su estabilidad (Aguilar, 2012e, pp. 1-72).
- **Humedad:** en los fármacos se puede provocar oxidación, acción hidrolizante y el crecimiento microbiano que al igual que los factores anteriores alteran los principios activos (Aguilar, 2012f, pp. 1-72).

1.5.2. Inestabilidad física

Se manifiesta la inestabilidad física en las formulaciones magistrales al existir una variación en las características organolépticas (color u olor) y pH, al ser un factor que tiene influencia en el tipo de reacción. La luz a la que se encuentre expuesta el preparado magistral puede llevar a una degradación oxidativa de sus componentes, también se puede encontrar catalizadores de la oxidación como trazas de metales (Connors, 1986a, pp.11-14).

En las formulaciones en forma de suspensión puede ocurrir el fenómeno llamado caking, que es el agregado de partículas en forma de una masa compacta al fondo del recipiente de difícil dispersión, lo que conlleva a la dosificación incorrecta del fármaco (Hussain, 2011, pp.1-6).

El fenómeno caking se encuentra relacionado con el volumen de sedimentación en las suspensiones, al ser una condición en la cual las partículas no se agregan y permanecen distribuidas de forma homogénea en la suspensión, para ello se valora el volumen del sedimento (F) en función del tiempo y la facilidad de redispersión del producto (con agitador mecánico) (UNAM, 2012, pp.31-32).

Los límites de aceptabilidad para el estudio de estabilidad de las suspensiones orales son de $F=1$, en donde, a menor F más estable es la suspensión, para ello se emplea la ecuación del volumen de sedimentación, que relaciona el V_S (Volumen del sedimento) y V_O (Volumen original), tal como se muestra en la figura 1-1 (FARMACOPÉA ARGENTINA, 2010, Vol. 1, pp. 513).

$$F = \frac{V_S}{V_O}$$

Fuente: UNAM 2012., (Sistemas dispersos: Suspensiones)

1.5.3. Inestabilidad química

Las formulaciones magistrales también pueden ser víctimas de la degradación química del principio activo por la susceptibilidad a reacciones químicas, que por lo general aumentan con la temperatura y culminan en una pérdida de la eficacia terapéutica, pudiéndose generar algunos productos de degradación que pueden ser tóxicos para el paciente. Entre las reacciones que ocurren con más frecuencia se encuentran la oxidación, hidrólisis y epimerización (Connors, 1986b, pp.11-14).

Existen diferentes técnicas analíticas para determinar la concentración de principio activo entre las que se pueden encontrar la espectrofotometría UV visible y cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) por sus siglas en inglés. El empleo de estas metodologías en el análisis del principio activo, es imprescindible en el campo del análisis farmacéutico, pues permiten superar los problemas de interferencia, entre la sustancia y el analito que comúnmente se presentan en formulaciones (Nazzareno et al, 2011c, pp.1274-1283).

1.5.4. Inestabilidad microbiológica

Todo medicamento debe mantenerse libre de microorganismos o tener un máximo de unidades formadoras de colonias (UFC). Los productos no estériles por vía oral pueden contaminarse y causar crecimiento microbiano y, consecuentemente degradación del principio activo, causar mal olor y turbidez, dañando la su apariencia y estabilidad. Durante la preparación se debe utilizar el equipo limpio, agua estéril para evitar la contaminación de los envases y materias primas. Los conservantes antimicrobianos son sustancias químicas bacteriostáticas que inhiben el crecimiento y multiplicación de los microorganismos, en la tabla 1-1 se observa los conservantes más empleados para la elaboración de formulaciones magistrales (Colegio Oficial de Farmacéuticos de Granada, 2009, pp.52-58).

Tabla 1-1 Conservantes antimicrobianos utilizados con mayor frecuencia en formulación magistral.

Conservantes	Porcentaje permitido de uso
Nipagín ® (metilparabeno)	0,1 – 0,2 %
Nipasol ® (propilparabeno)	0,1 – 0,2 %
Ácido ascórbico (vitamina C)	0,1 – 0,2 %
Tiomersal	0,01 – 0,1 %
Dowicil 200® (cloruro de adamantano)	0,1 – 0,2 %
Kathon CG ®	0,03 – 0,1 %
Phenonip® (Mezcla de parabenos y fenoxietanol)	0,1 – 0,7 %

Realizado por: Helen Lara y Mayra Lalaleo. 2018

Fuente: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Granada, 2009. (FORMULACIÓN MAGISTRAL: NORMAS DE CALIDAD Y LEGISLACIÓN)

1.6.Sildenafil citrato

Varios estudios comprueban la importancia del sildenafil citrato en el tratamiento de la hipertensión pulmonar, es así que el año 2006 en Argentina se realizó un estudio en el Hospital San Juan de Dios donde emplearon sildenafil citrato a dosis de 103,75 mg por 24 horas, demostrando resultados en la mejoría del perfil hemodinámico, incrementando la capacidad funcional en 40 pacientes. (Nazzareno et al, 2011a, pp.1274-1283)

En Ecuador en el año 2017 se registró el ingreso de una paciente en estado de gestación al Hospital Paulson (Guayaquil) a la que se le detectó el síndrome de Eisenmenger que desencadena la hipertensión pulmonar en el feto, patología que por recomendación médica internacional culmina en la aplicación de aborto terapéutico por el riesgo de muerte materna. La decisión galénica fue optar por un tratamiento empírico, que consistió en la administración oral de tabletas de sildenafil dos veces al día desde la semana 21 de embarazo hasta el alumbramiento. El tratamiento aplicado permitió el nacimiento de la bebe libre de la patología mencionada (Flores, EL COMERCIO, 2017, <http://www.elcomercio.com/tendencias/bebe-salud-sindromedeisenmenger-corazon-guayaquil.html>).

1.6.1. Nomenclatura del sildenafil citrato

Nombre: Sildenafil citrato, viagra, revatio.

Nombre IUPAC: 5- [2 - etoxi - 5- (4 - metilpiperazin - 1 - il) sulfonilfenil] - 1 - metil - 3 - propil - 4H - pirazolo [4,3 - d] pirimidin - 7 - ona; 2 - hidroxipropano - 1, Ácido 2,3 – tricarboxílico.

Fórmula molecular: $C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$

Número CAS: 171599-83-0

1.6.2. Estructura química

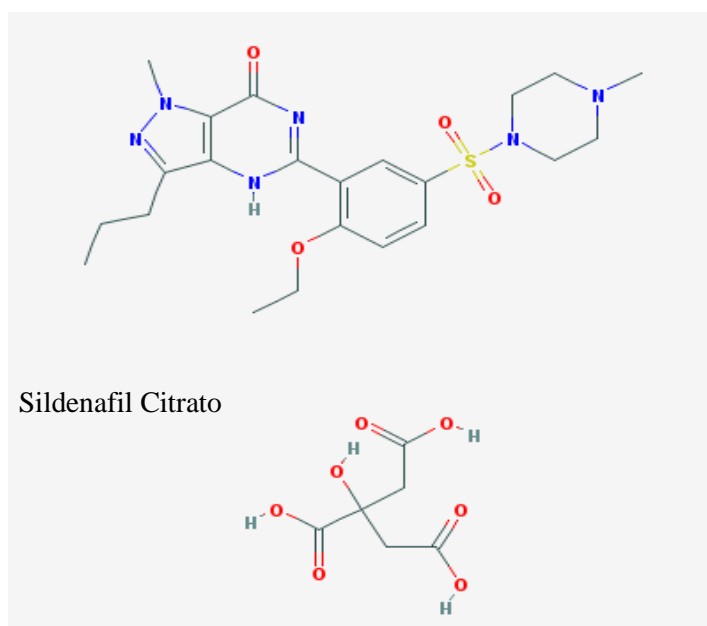


Figura 1-1 Estructura química del sildenafil citrato.

Fuente: PUB CHEM 2017 (Estructura sildenafil citrato)

Propiedades generales: Su aspecto físico es polvo sólido cristalino, sin olor, punto de fusión experimental 189-190° C y de ebullición de 672.4° C a 760 mm Hg.

Vida media: 4 horas

Enlace a proteínas: 96%

Absorción: > 90% absorbido, aprox. 40% alcanza la circulación sistémica sin cambio tras el metabolismo del primer paso. (National Center for Biotechnology Information. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/62853>) (Drugbank, 2017 pp.1).

1.6.3. Propiedades estructurales.

Solubilidad: soluble en agua es de 0,433 mg / ml (VCCLAB, 2005, <http://www.vcclab.org/lab/alogps/>) y en etanol.

Estabilidad: se mantiene estable a temperatura ambiente menor a 30° C, resiste a la luz.

Toxicidad: no hay casos de insuficiencia hepática aguda, pero existen informes de lesión hepática aguda por el uso de sildenafil debido al uso intermitente a veces no reconocido de sildenafil dentro de 1 a 8 semanas (NLM, 2017, <https://livertox.nlm.nih.gov/Sildenafil.htm#overview>).

1.6.4. Efecto farmacológico

El Sildenafil tiene la propiedad de relajar la pared arterial, proporcionando la disminución de la resistencia y presión arterial, produciendo a su vez la reducción de la carga de trabajo del ventrículo derecho del corazón y reduce la probabilidad de fallo cardíaco ligado al ventrículo. Debido a que la enzima fosfodiesterasa tipo 5 se localiza principalmente en el endotelio del músculo liso de los pulmones y pene, permite que el fármaco actúe de manera específica en estas dos áreas sin estimular la vasodilatación en otras áreas del cuerpo. El fármaco es metabolizado por las enzimas hepáticas y eliminado por el hígado y los riñones. La absorción se disminuye en más de una hora y su concentración máxima en el plasma sanguíneo se reduce en dos terceras partes, reduciendo notablemente sus efectos (Lechoslaw, 2009a, pp.1-9).

El sildenafil ha sido usado además en el tratamiento del edema pulmonar de altitud, ligado al mal de altura de los alpinistas, pero su efecto y mecanismo aún no han sido estudiados de manera profunda para el tratamiento de esta patología. Las dosis máximas recomendadas para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar son de 0,3 – 1mg/Kg (Lechoslaw, 2009b, pp.1-9).

1.6.5. Interacciones

El sildenafil es metabolizado por isoenzimas del citocromo P450, por lo que los inhibidores de estas enzimas disminuyen considerablemente el aclaramiento del sildenafil produciendo el aumento de las reacciones adversas. Así, por ejemplo:

- Cimetidina a dosis de 800 mg incrementa en un 50% las concentraciones plasmáticas de sildenafil.
- Eritromicina a dosis de 500 mg dos veces al día por 5 días las concentraciones aumentan en un 182%
- Ciclosporina, fluconazol, fluoxetina, loratadina, omeprazol pueden reducir en mayor o menor la extensión del aclaramiento del sildenafil.
- Saquinavir y otros inhibidores de las proteasas, empleados en pacientes con VIH pueden incrementar las concentraciones plasmáticas del sildenafil, debido a que estos inhibidores de proteasas inhiben su metabolismo provocando que los niveles del fármaco permanezcan más tiempo en la sangre, desencadenando efectos secundarios severos. Se recomienda dosis de 25 mg cada 48 H (Vademécum, 2013a, <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/s012.htm>).

No se recomienda el uso de sildenafil en pacientes con tratamientos a base de nitratos o nitritos, esto se debe a que sildenafil incrementa los efectos antihipertensivos de los nitratos provocando la muerte de pacientes con problemas de angina tratados con nitroglicerina o nitratos. El sildenafil no interacciona con el amlodipino ni otros fármacos antihipertensivos se incluye los inhibidores de la ECA, antagonistas del calcio y los beta- bloqueantes y diuréticos (Vademécum, 2013b, <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/s012.htm>)

Se debe evitar el consumo de jugo de pomelo debido a que este contiene una furanocumarina que inhibe la isoenzima CYP3A4 en el tracto digestivo provocando la disminución del metabolismo de los fármacos que son metabolizados por la isoenzima del citocromo P450 como es el caso del sildenafil (Vademécum, 2013c, <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/s012.htm>)

1.6.6. Efectos adversos

Los efectos adversos que puede desencadenar el sildenafil van de leves a pasajeros con un 2% de incidencia son: cefaleas, sofocos, dispepsia, congestión nasal, infección del tracto urinario, mareos, alteraciones de la visión (visión borrosa, fotofobia alteraciones de los colores), sangrado por la nariz, dificultad para respirar, dolor abdominal, fiebre, hormigueo/picazón, efectos sobre la audición, insomnio, diarrea y rash cutáneo. Las alteraciones como la dispepsia y la visión borrosa se presentan cuando se han administrado dosis de 100mg de sildenafil (Lee et al, 2005b, pp.869-884)

1.6.7. Mecanismos de acción

Las fosfodiesterasas son una familia de enzimas que inactivan adenosin monofosfato cíclico y guanosin monofosfato cíclico, los segundos mensajeros de la prostaciclina y NO. Tienen diferente distribución en el organismo, y diferente afinidad de sustratos; la fosfodiesterasa 5 (PDE5) está distribuida en el tejido pulmonar, por lo tanto su inhibición incrementará el efecto de prostaciclina y NO sobre los efectos vasculares pulmonares (Romero et al, 2006d, pp.186-200).

En el tejido pulmonar se detectan elevadas concentraciones de isoenzimas de la fosfodiesterasa tipo 5 de nucleótidos cíclicos (PDE-5). Esta enzima degrada el monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), un mensajero intracelular que media la actividad del Óxido Nítrico. El sildenafil inhibe a la PDE-5, por lo que reduce la hidrólisis de GMPc, cuyas concentraciones se almacenan en el músculo liso de la vasculatura pulmonar. Con la activación de la GMPc quinasa se abren los canales de potasio, lo cual produce vasodilatación pulmonar (Vademécum, 2013d, <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/s012.htm>)

Estudios realizados en seres humanos han permitido recolectar datos donde indican que la combinación de NO y sildenafil actúa en forma sinérgica, con mayor incremento de los niveles de GMPc arterial en comparación con cualquiera de los fármacos por separados. Se ha demostrado que el uso de sildenafil en dosis promedio de 0,3- 1mg/Kg produce una mejoría en el perfil hemodinámico con incremento significativo de la capacidad funcional (Lee et al, 2005c, pp.869-884).

1.6.8. Aspectos farmacocinéticos

El sildenafil es rápidamente absorbido después de su administración peroral, permitiéndole alcanzar una concentración máxima a los 60min, con una biodisponibilidad del 40%. Este proceso se puede ver retrasado hasta en 1 hora por los alimentos ricos en grasa. Es metabolizado en el hígado a través del Citocromo P450 en sus dos isoformas. El metabolito N- desmetil sildenafil posee un perfil de actividad semejante al compuesto original y con una potencia in vivo aproximadamente del 50%. Las concentraciones plasmáticas obtenidas por el metabolito corresponde aproximadamente a 40% de las observadas con sildenafil, disponiendo del 20% del efecto farmacológico del compuesto base (Romero et al, 2006e, pp.186-200)

Alcanza una vida media aproximada de 4 horas, su eliminación es del 80% por las heces y un 13% por la orina. Su vida media de eliminación es de 3 a 5 horas (Romero et al, 2006f, pp.186-200).

CAPÍTULO II

2. METODOLOGÍA

2.1. Tipo y diseño de investigación

Constituye un trabajo de investigación experimental y explicativo, de secuencia longitudinal, por el tipo de datos a recolectar y analizar, es además un trabajo de índole mixto cualitativo y cuantitativo.

Recolección de las muestras: Las formulaciones magistrales objeto de estudio, fueron obtenidas según el texto de Jew RK et al. “Extemporaneous Formulations for Pediatric, Geriatric, and Special Needs Patients” Edition 2, en los laboratorios de Investigación de la Facultad de Ciencias Facultad de Ciencias – Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Lugar de análisis de las muestras: Laboratorios de Investigación de la Facultad de Ciencias, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

2.2. Unidad de análisis

Corresponde a las formulaciones magistrales de sildenafil al 2% en suspensión oral pediátrica, signadas como F1, F2 y F3 en función del vehículo empleado, tal como se detalla en la tabla 1-2.

Tabla 1-2 Denominación y composición de las formulaciones magistrales de sildenafil en suspensión.

Formulación	Vehículo	Composición
-------------	----------	-------------

F1	Agua estéril	No contiene antimicrobianos, ni ninguna otra sustancia.
F2	Agua Conservans	<ul style="list-style-type: none"> • 0,25g de metilparabeno • 0,11g de propilparabeno • Agua purificada c.s.p. 500mL.
F3	Ora Plus®	Agua purificada, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, goma xantana, carragenano, sulfato cálcico, fosfato trisódico, ácido cítrico y fosfato sódico como tampones, emulsión antiespumante de dimeticona. Conservado con metilparabeno y sorbato de potasio. (Producto Comercial)

Realizado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018.

Es imprescindible destacar que, la F3 aunque inicialmente fue propuesta como parte del estudio por las óptimas características de calidad que imparte en las formulaciones magistrales hospitalarias, fue imposible introducirla en la presente investigación, ya que constituye un vehículo importado y regulado por el Servicio Nacional de Aduanas del Ecuador (SENAE), que impidió su adquisición.

Por lo anterior, se detalla en la tabla 2-2 la composición de las F1 y F2, considerando que se elaboraron 3 lotes para cada una de ellas, con volúmenes de 350 mL de suspensión

Tabla 2-2 Composición para cada lote de 350mL de suspensión

Formulación	Composición para cada lote
-------------	----------------------------

1	<ul style="list-style-type: none"> • 14 comprimidos de sildenafil de 50mg, equivalente a 2,90g de sildenafil. • Agua estéril csp.350mL • Gotas de glicerina
2	<ul style="list-style-type: none"> • 14 comprimidos de sildenafil de 50mg, equivalente a 2,90g sildenafil • 0,18g de metilparabeno • 0,08g de propilparabeno • Agua destilada csp.350mL • Gotas de glicerina

Realizado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018.

Muestra: Elaboradas las F1y F2 se tomaron en total 72 muestras correspondientes a 3 lotes de cada formulación, que fueron almacenadas en diferentes condiciones de almacenamiento: (2-8°C y menor a 30°C) y una frecuencia de muestreos 0, 2, 5, 8, 11 y 15 días, con las muestras recolectadas se realizaron los análisis físico-químico y microbiológico, tal como se detalla en la tabla 3-2

Tabla 3-2 Esquema de recolección para el estudio de estabilidad.

Formulación	Condiciones de almacenamiento.	Frecuencia de muestreo	Ensayos
F1 y F2	Temperatura de refrigeración (2-8°C)	<ul style="list-style-type: none"> • Día 0 • Día 2 • Día 5 • Día 8 • Día 11 • Día 15 	<ul style="list-style-type: none"> • Características organolépticas • pH • Volumen de sedimentación • Concentración del principio activo - Microbiológico: <i>Aerobios mesófilos, Mohos y levaduras, Staphylococcus aureus, Escherichia coli</i>
	Temperatura ambiente menor a 30°C		

Realizado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018

2.3. Materiales y equipos de laboratorio

- Frasco de vidrio de 60mL, color ámbar con tapa rosca para el envasado de la suspensión y para su almacenamiento en las condiciones de estudio.
- Mandil
- Guantes de látex
- Mascarillas
- Balanza Analítica marca RADWAG HDM ELQUITENICA CIA LTDA.
- Agitador Mecánico marca FISHER SCIENTIFIC
- Balón aforado de 250 mL
- Balones aforados de 25 mL
- Pipeta automática de 1000 μ l
- Pipeta volumétrica de 5 mL
- Espátula
- Probeta de 100mL
- Puntas azules
- Pizeta
- Vasos de precipitación de 250mL
- Vasos de precipitación de 600mL
- Vasos de precipitación de 10mL
- Espectrofotómetro UV Visible marca EVOLUTION 220
- PHmetro marca ORION VERSASTAR PRO(Thermo Scientific)
- Cooler
- Termohigrómetro marca BEURER
- Etiqueta de identificación de la preparación extemporánea (dosis, concentración, recomendaciones, fecha de fabricación y fecha de expiración).

Reactivos y suministros

- Agua estéril donado por la Industria Farmacéutica Ginsberg
- Ácido acético glacial 0.1M, (ácido acético glacial 100% de la casa comercial LA MERCK)
- Sildenafil Citrato Estándar
- Agua destilada de Laboratorios Acorsa (pH 6,5 a 7,0)
- Alcohol al 70% de Laboratorios Farmacéuticos Weir
- Metilparabeno de Laboratorios LA CASA DEL QUÍMICO
- Propilparabeno de Laboratorios LA CASA DEL QUÍMICO

- Placas Compact Dry® para: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Aerobios mesófilos*, *Mohos* y *levaduras*.

2.4. Medicamento para la elaboración de Fórmulas Magistrales

Se adquirió, para la elaboración de las formulaciones magistrales, comprimidos masticables de sildenafil genéricos de los Laboratorios la Santé, cuya información general se detalla en la tabla 4-2. Es importante destacar que, se emplearon comprimidos masticables en la preparación, por ser más fácilmente absorbidos en el intestino a diferencia de los medicamentos que presentan recubierta entérica. (González y Olivares, 2015, pp.25-26).

Tabla 4-2 Información general de los comprimidos masticables de sildenafil.

Sildenafil	
Nombre del producto farmacéutico::	Sildenafil 50mg (Medicamento Genérico)
Laboratorio Fabricante:	La Santé
Presentación:	2 Tabletas masticables de 50mg
Composición:	Cada tableta masticable contiene Sildenafil Citrato equivalente a 50mg de Sildenafil base, excipientes c.s.p.
Vía de Administración:	Oral
DCI:	Sildenafil
Código ATC:	G04B E03
Excipientes declarados:	Lactosa Monohidrato, Povidona, Estearato de Magnesio, Alcohol Etilico, Cloruro de Sodio, Manitol, Sucralosa, Sabor fantasía tropical, sabor limón, Croscarmelosa Sódica, Azul N.2, Óxido de Hierro Amarillo N, 10

Realizado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018.

Fuente: Inserto Sildenafil masticable de 50 mg. La Santé

De igual manera, es importante destacar que para su elaboración se empleó un lote específico para cada preparación, con el fin de mantener una uniformidad en las formulaciones magistrales, tal como se muestra en la tabla 5-2.

Tabla 5-2 Lotes empleados en la elaboración de formulaciones magistrales.

Lotes de las formulaciones elaboradas	Lote del medicamento empleado para la elaboración de las formulaciones	Fecha de Caducidad del medicamento empleado
1	3181784	Marzo del 2020
2	3181784	Marzo del 2020
3	3177870	Diciembre 2019

Realizado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018.

Fuente: Empaque secundario de Sildenafil masticable de 50 mg. La Santé

2.5.Preparación de fórmulas magistrales líquidas para estudio de estabilidad

Se elaboraron dos formulaciones magistrales de sildenafil citrato de uso pediátrico, con un valor teórico de 2mg/mL, con diferentes vehículos (F1: Agua estéril + sildenafil; F2: Agua conservans+ sildenafil), empleando comprimidos masticables de sildenafil de 50mg de la casa comercial La Santé, para lo cual se procedió a desarrollar una metodología adecuada para la elaboración y almacenamiento en las condiciones de estudio de los lotes de cada una de las formulaciones, tal como se muestra en la gráfica 1-2.

Es importante señalar que se consideraron aspectos generales previos a la aplicación de la metodología.

CONSIDERACIONES GENERALES.

Antes de la elaboración de las formulaciones magistrales:

- Se esterilizaron todos los materiales a emplear en la preparación.
- Limpieza con alcohol del área de trabajo

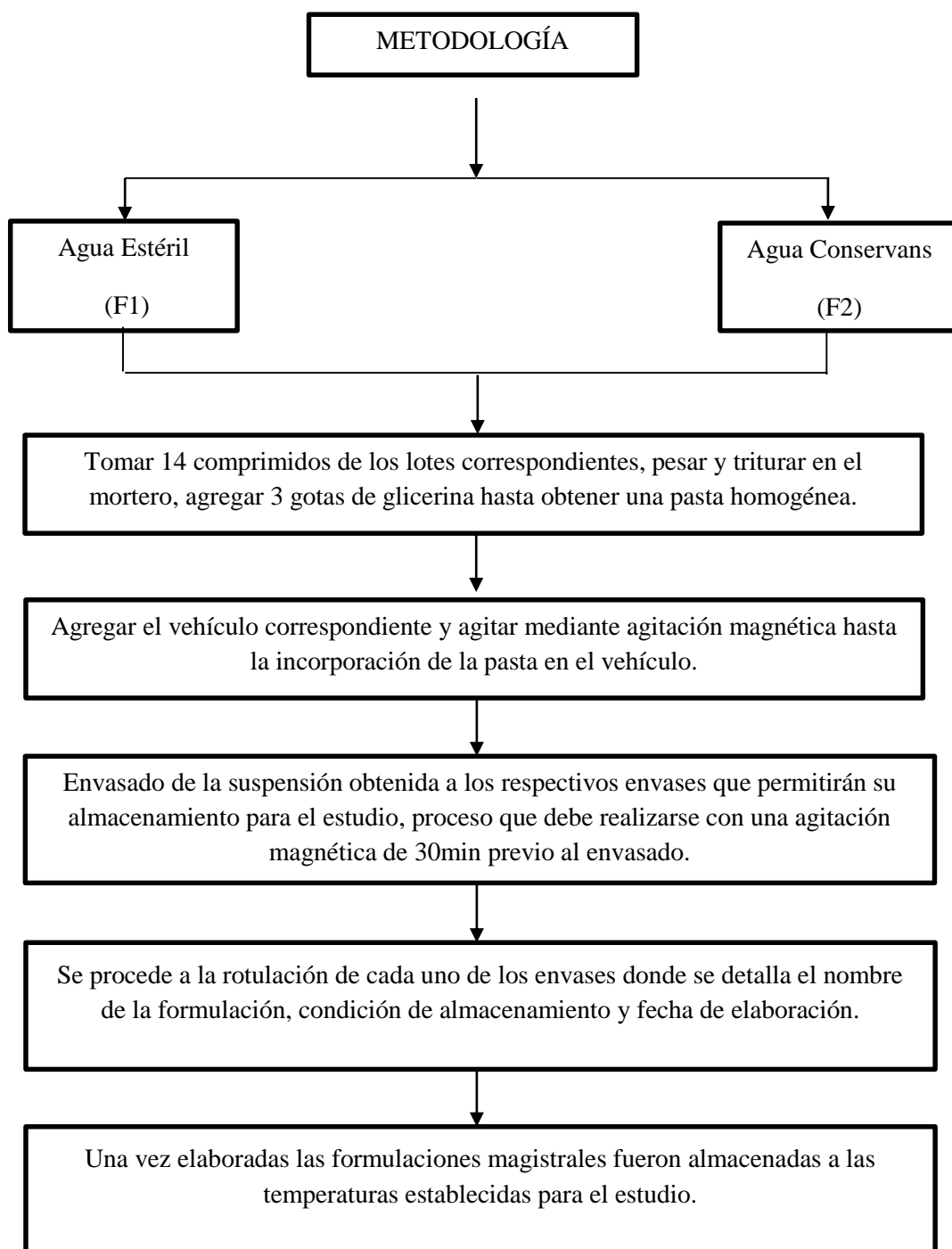


Figura 1-2 Metodología y condiciones para la elaboración y almacenamiento de las formulaciones magistrales.

Realizado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018.

2.6.Preparación y construcción de la curva de calibración para evaluar la concentración de sildenafil por el método espectrofotométrico.

Para la caracterización del contenido de principio activo en las suspensiones elaboradas, se requirió la preparación de un estándar de sildenafil citrato para su posterior lectura en el espectrofotómetro, cuyos datos recolectados permitieron obtener una ecuación de la recta para determinar mediante cálculos la concentración del sildenafil en las formulaciones magistrales objeto de estudio. El esquema para la elaboración de la curva de calibración se detalla en la gráfica 2-2.

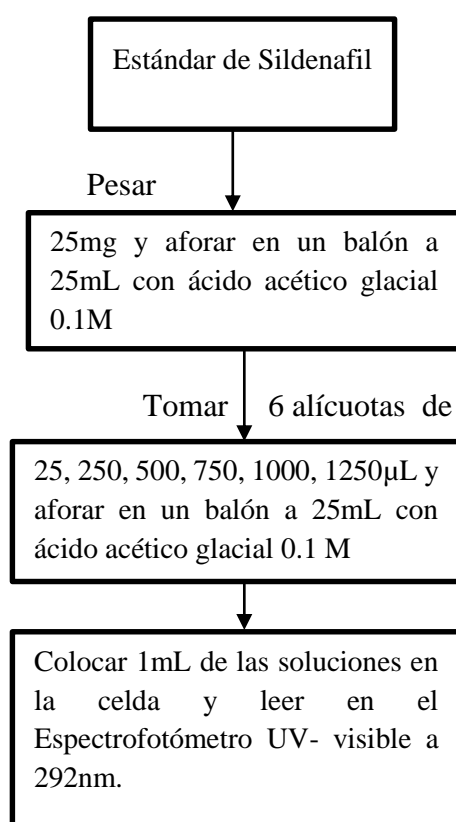


Figura 2-2 Esquema de preparación de la solución estándar de Sildenafil.

Realizado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018.

2.7. Protocolo de estabilidad de las formulaciones magistrales de sildenafil en suspensión oral pediátrica para uso pediátrica.

Para la determinación de la estabilidad de las formulaciones magistrales, se estableció un protocolo con el fin de fijar las condiciones, tiempos necesarios para el estudio, así como las metodologías oficiales descritas en la Farmacopea, para la determinación de las características físicas- químicas y microbiológicas.

En tal sentido se presenta a continuación el protocolo a seguir:

PROTOCOLO DE ESTABILIDAD

2.7.1 *Objetivo:*

Establecer lineamientos básicos para la realización de los estudios de estabilidad de muestras de formulaciones magistrales de sildenafil en suspensión oral pediátrica elaboradas con diferentes vehículos.

2.7.2 *Aspectos a considerar .*

La elaboración de las fórmulas magistrales debe disponer de espacios adecuados, que garanticen la calidad de la formulación, para lo cual se utilizan las Buenas Prácticas de Formulación Magistral, además cabe mencionar que en los centros hospitalarios se encuentran establecidos los procedimientos operativos estandarizados para la preparación de estos productos.

Para este estudio se elaboraron 2 formulaciones (F1 y F2) bajo la forma farmacéutica de suspensión oral, utilizando como principio activo el sildenafil citrato y diferentes vehículos, tal como se muestra en la tabla 6-2.

Tabla 6-2 Formulaciones y vehículos

a emplear para las preparaciones magistrales.

Formulación	Vehículo empleado
F1	Agua estéril.
F2	Agua conservans

Realizado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018.

De igual manera se emplearon 2 condiciones de almacenamiento para el estudio de estabilidad como se muestra en la tabla 7-2.

Tabla 7-2 Condiciones de almacenamiento para el estudio de estabilidad.

Condición 1	Temperatura de refrigeración (2-8°C)
Condición 2	Temperatura ambiente (no mayor a 30°C)

Realizado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018.

2.7.3 Análisis para la determinación de la estabilidad.

El Análisis de las características físico-químicas y microbiológicas necesarias para la determinación de la estabilidad, se ejecutó en 3 lotes en cada una de las formulaciones objeto de estudio y en diferentes períodos tiempos establecidos en días, a saber: 0, 2, 5, 8, 11, 15.

Son diferentes los ensayos que permiten determinar si las formulaciones mantienen sus características físicas, químicas y microbiológicas en las condiciones y tiempos establecidos, por lo cual se emplearon los siguientes análisis descritos en la tabla 8-2:

Tabla 8-2 Ensayos y parámetros para el desarrollo del estudio de estabilidad de las formulaciones magistrales.

Ensayos	Parámetros
Físicos	<ul style="list-style-type: none"> • Características organolépticas • pH • Volumen de sedimentación
Químicos	<ul style="list-style-type: none"> • Contenido de sildenafil
Microbiológicos	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Recuento de aerobios mesófilos</i> • <i>Recuento de Mohos y levaduras</i> • <i>Escherichia coli</i>

Realizado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018.

2.7.4 Diseño para la recolección de muestras.

Este diseño de recolección de muestras se aplica para las 2 formulaciones y cada uno de sus lotes, con el fin de establecer el volumen necesario a recolectar, para la realización de los ensayos, que determinen la estabilidad física, química y microbiológica durante los días de ensayo que conforman el estudio. Tal como se muestra en la tabla 9-2.

Tabla 9--2. Diseño para la recolección de muestras de las formulaciones magistrales en suspensión oral de uso pediátrico.

Ensayos								
	Condición de Almacenamiento	Día de muestreo	Volumen a recolectar (mL)				Volumen total/días (mL)	Volumen total por vehículo (mL)
			[]	pH	F	Mo		
Formulaciones (F1 y F2)	2-8°C	0	2	10	10	4	26	260
		2	2	10	10	4	26	
		5	2	10	10	4	26	
		8	2	10	10	4	26	
		10	2	10	10	4	26	
		15	2	10	10	4	26	
	no mayor a 30°C	0	2	10	10	4	26	
		2	2	10	10	4	26	
		5	2	10	10	4	26	
		8	2	10	10	4	26	
		10	2	10	10	4	26	
		15	2	10	10	4	26	

Realizado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018.

[]= Contenido de Sildenafil en la suspensión

F=Volumen de sedimentación

Mo= Microbiológico

2.7.5 Metodologías para comprobar los parámetros de calidad físicos, químicos y microbiológicos de la formulación magistral.

Las características físicas y químicas que se evaluaron en el estudio y que se detallan a continuación, se encuentran descritas en la Farmacopea Argentina octava edición volumen 1.

2.7.5.1 Metodología para la determinación de las características físicas de las formulaciones

1. Características Organolépticas

Las propiedades de apariencia física que presenten las formulaciones magistrales se estudiaron utilizando un método de examen visual de las muestras almacenadas a cada temperatura, pudiéndose determinar fácilmente los parámetros como olor, color o tendencia a formar espontáneamente precipitados, aspectos estos que podrían ser apreciados fácilmente.

La determinación del color y el olor se realizaron de forma observacional, para lo cual se estructuró una metodología que permitió facilitar su identificación y descripción. (Provenza et al, 2013b, pp.234-239)

- **Color**

Se estimó a través de la elaboración de una escala de colores de referencia y de fácil identificación, tal como se muestra en la gráfica 3-2, ubicando como color inicial el presentado por las formulaciones al momento de su preparación y el cual fue color turquesa

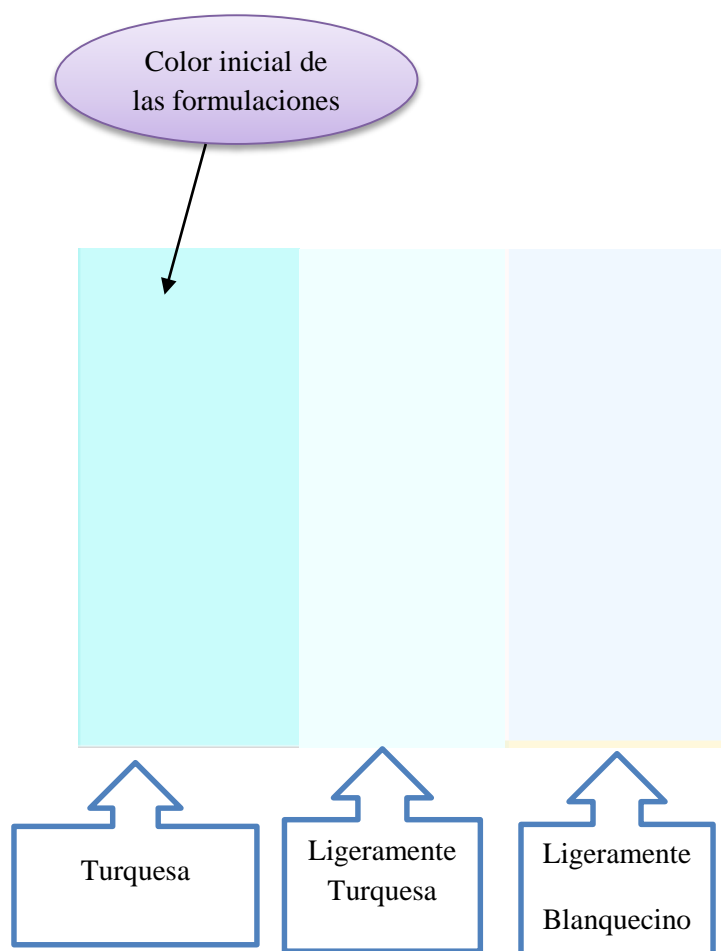


Figura 3-2. Escala de referencia de colores elaborado para el estudio de estabilidad

Realizado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018.

- **Olor**

La estimación de la intensidad del olor de las formulaciones magistrales elaboradas con diferentes vehículos, fue a través del sentido del olfato, donde se identificaron dos olores: cítrico y ligeramente cítrico. Al tratarse de tabletas en presentación masticable su olor cítrico se ve acentuado y detectado en las muestras por la incorporación de esencias propias de su naturaleza las cuales permitan otorgar sabor agradable a estas formas farmacéuticas. (Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM, 2014, pp. 1)

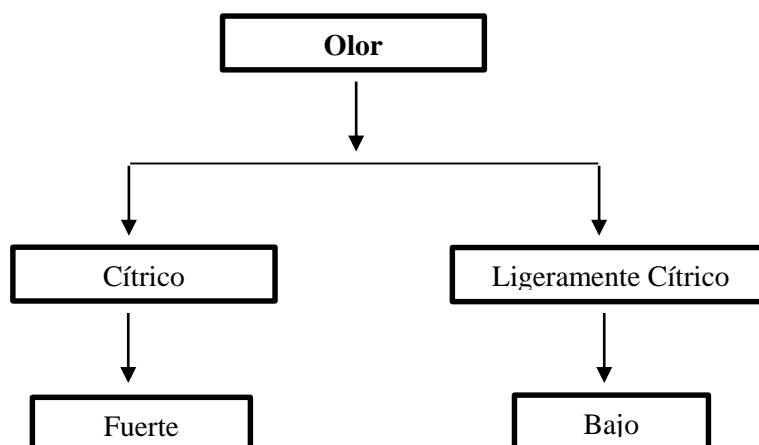


Figura 4-2. Escala de referencia de olores elaborado para el estudio de estabilidad.

Realizado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018.

2. pH

El pH óptimo para las formulaciones magistrales se encuentra entre 4.27-5.40, un valor de pH muy ácido o muy alcalino, puede ser indicio de la degradación de la composición farmacéutica o la preparación errónea y contaminación de la muestra, provocando el desarrollo de microorganismos que pueden alterar la estabilidad de estas preparaciones (Sae Yoon, 2015a, pp.659-670).

Equipo a Emplear: Potenciometr

Calibración del Equipo:

Es importante asegurarse que el equipo este calibrado, la eficiencia de los electrodos debe ser verificada periódicamente. En cuanto a la calibración esta debe ser realizada antes del uso empleando al menos dos soluciones buffer, una con un pH por encima y otra debajo del valor que se pretende medir. Se debe registrar dichas calibraciones en el manual o planilla de uso del equipo. La calibración de los electrodos de vidrio se realiza con una solución tampón estándar de pH conocido. Para los electrodos de calomel y Ag/AgCl la calibración se da con una solución saturada de KCl. (FARMACOPEA ARGENTINA, 2010, Vol. 1, pp. 434)

Metodología

1. Lavar los electrodos con agua destilada mediante movimientos circulares.
2. Secar los electrodos con papel absorbente.
3. Medir 10 mL de la muestra colocarlos en un vaso de precipitación, sumergir los electrodos dentro de la ella por un minuto para acondicionarlos.
4. Proceder a leer el pH. (FARMACOPEA ARGENTINA, 2010, Vol. 1, pp. 250)

3. Volumen de sedimentación

La estabilidad física de las suspensiones podría definirse como una condición, en la cual las partículas no se agregan y permanecen distribuidas de forma homogénea en la suspensión, para ello se valora el volumen del sedimento (F) en función del tiempo y la facilidad de redispersión del producto (con agitador mecánico).

Los límites de aceptabilidad para el estudio de estabilidad de las suspensiones orales son de $F=1$, en donde a menor F más estable es la suspensión. (FARMACOPEA ARGENTINA, 2010, Vol. 1, pp. 513)

Metodología

1. Se toma una probeta de 25mL se coloca 10mL Volumen original (V_o) de la muestra y se agita.
2. Posteriormente se deja reposar y se toma el tiempo de cuanto demora en sedimentar, se observa si hay la formación de sedimento en la parte inferior de la probeta.
3. Se mide la presencia de sedimento y será el Volumen de sedimento (V_s). (UNAM, 2012, pp.31-32)

Una vez obtenido estos datos, se empleó la ecuación para el volumen de sedimentación, que seleccionó el V inicial y V final, tal como se muestra en la figura 5-2.

$$F = V_s / V_o \text{ (Vsedimento) / (Voriginal)}$$

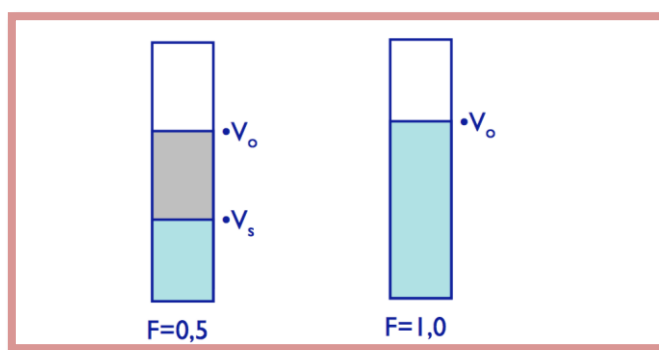


Figura 5-2 Representación gráfica de la medición del volumen de sedimentación de una suspensión.

Fuente: UNAM 201., (Sistemas dispersos: Suspensiones)

2.7.5.2 Metodología para la determinación de las características químicas de las formulaciones

1. Contenido de principio activo

Las fórmulas magistrales como cualquier medicamento deben cumplir con el contenido de principio activo para alcanzar la meta terapéutica, por lo que un descenso por debajo del 90% del principio activo corresponde a la degradación de éste. (Sae Yoon, 2015c, pp.659-670)

Metodología.

Para la cuantificación de sildenafil en las formulaciones objeto de estudio se empleó el método de Espectrofotometría UV Visible, la detección de la absorbancia se realizó a 292nm, a temperatura ambiente en cubetas de cuarzo de 1cm y siguiendo la metodología detallada a continuación reportado en diferentes investigaciones, (Provenza et al, 2013c, pp.234-239)

Preparación del Estándar

- Se pesa con exactitud 25 mg de Sildenafil en una balanza analítica.
- Este contenido se coloca en un matraz de 25mL; procediendo a aforar la muestra con ácido acético glacial 0,1M alcanzando una concentración de 1000 µg /mL de Sildenafil lo que corresponde a la solución madre. (Provenza et al, 2013d, pp.234-239)
- Partiendo de la solución anterior se procede a realizar diluciones en un balón de aforo de 25ml con ácido acético glacial 0.1M, obteniendo las concentraciones que se detallan en la tabla 10-2.

Tabla 10-2. Concentraciones en partes por millón (ppm)
de la muestra madre del estándar de sildenafil citrato.

Concentraciones	Equivalente
C _{1ppm}	25 µl
C _{10ppm}	250 µl
C _{20ppm}	500 µl
C _{30ppm}	750 µl
C _{40ppm}	1000µl
C _{50ppm}	1250µl

Realizado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018.

Preparación de la Muestra:

Suspensión de sildenafil 2mg/mL



Adicionar 10 mL del medio de dispersión y sonicar por 5 min



Aforar con el medio de dispersión



Tomar 1 mL y colocar en la cubeta de 1x1 cm



Pasar a la cubeta al espectrofotómetro



Figura 6-2 Preparación y lectura de las muestras para la cuantificación de sildenafil

Realizado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018.

2.7.5.3 Metodología para la determinación de las características microbiológicas de las formulaciones

La estabilidad microbiológica de las formulaciones magistrales en suspensiones pediátricas puede ser afectada debido a la presencia de microorganismos generados por la inadecuada conservación de las mismas, desencadenando un sin número de reacciones desfavorables.

La estabilidad no solo depende de las condiciones de almacenamiento de la suspensión oral de sildenafil, también es consecuencia de la calidad microbiológica de los componentes iniciales, por lo tanto, fue necesario un control de los insumos tanto de los vehículos empleados como del comprimido a disolver.

Para el estudio microbiológico se emplearon las placas Compact Dry® selectivas, que permitieron determinar los diferentes tipos de microorganismos específicos para cada placa y para los cuales están establecidas las condiciones de temperatura y tiempo de incubación así como el color de las colonias que permiten la identificación de los microorganismos, como se observa en la tabla 11-2.

Tabla 11-2 Características a considerar de las placas Compact Dry® para la siembra de las formulaciones magistrales en forma de suspensión oral para uso pediátrico.

Placas	Microorganismo	Tiempo de incubación.	Temperatura de incubación	Color de las colonias.
Compact Dry X-SA	<i>Staphylococcus aureus</i>	24 ± 2 horas	35 ± 2 °C	Azul/azul claro
Compact Dry TC	Recuento total de gérmenes vivos	48 ± 3 horas	35 ± 2 °C	Rojo
Compact Dry YM	Hongos y mohos	3 a 7 días	25 a 30 °C	Azul/verde
Compact Dry EC	<i>Escherichia coli</i>	24 ± 2 horas	35 ± 2 °C	Rosa/rojo púrpura

Fuente: Apracom S.A. 2017

Realizado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018.

Por último es importante establecer que, para la determinación de la calidad microbiológica existen especificaciones de los límites para cada microorganismo, los mismos que se encuentran

establecidos en la USP 30, corresponde a los atributos microbiológicos de productos farmacéuticos no estériles, como se detalla en la tabla 12-2.

Tabla 12-2. Condiciones de aceptación para la calidad microbiológica de productos farmacéuticos orales no estériles.

Microorganismos	Especificaciones
<i>Aerobios mesófilos</i>	10 ³ UFC
<i>Mohos y levaduras</i>	10 ² UFC
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente/ 1g o 1mL
<i>Escherichia coli</i>	Ausente/ 1g o 1mL

Fuente: (USP 30 Vol. 1, p 645-646), Atributos microbiológicos de productos farmacéuticos no estériles.

Realizado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018

Metodología:

1. Destapar la placa y depositar 1 ml de la muestra en el centro de la superficie de la placa Compact Dry.
2. La muestra se dispersa automática y homogéneamente sobre la superficie de la placa, transformando la lámina seca en un gel, en pocos segundos.
3. Tapar la placa nuevamente y anotar la información necesaria en el espacio destinado para escribir.
4. Cerrar la placa, dar la vuelta y colocarla en la incubadora.
5. Después del periodo de incubación, contar el número de colonias que exhiben en color específico para cada placa. Una hoja de papel blanco colocada debajo de la placa ayudará a contar las colonias. (Compact Dry, 2010, http://hyserve.de/files/CompactDry_ES.pdf)

Especificaciones de las placas utilizadas.

- *Staphylococcus aureus*

Las placas Compact Dry SA para *Staphylococcus aureus*, contiene un medio selectivo para detectar estos microorganismos con un agar de sal manitol. La detección específica de *staphylococcus aureus* se realiza por medio de una reacción de yema de huevo. El complejo lípido-proteínico (lecitina) de la yema de huevo se desintegra por obra de cierta lipasa del *staphylococcus aureus*, y modifica con ello el color del medio ambiental de la colonia. El *staphylococcus aureus* crece gracias a esta reacción presenta una coloración amarillenta con un halo blanco.

- *Recuento de aerobios mesófilos*

Las placas empleadas para el recuento de aerobios mesófilos son las Compact Dry TC, es un medio para el recuento bacteriano total viable, contiene agar estándar de nutrientes. Las colonias que crecen en este medio son de color rojo debido a la sal de tetrazolio indicador redox.

- *Recuento de mohos y levaduras*

Las placas Compact Dry YM para levaduras y los mohos manifiestan diferentes reacciones cromáticas y son por ende son fáciles de distinguir: el sustrato cromógeno X- Phos provoca una coloración azul en prácticamente todas las levaduras. Por la cavidad de las placas Compact Dry los mohos desarrollan su forma tridimensional características en distintos colores.

- *Escherichia coli*

Con Compact Dry EC pueden detectar y distinguir coliformes y *e.coli*. El medio contiene dos sustratos enzimáticos cromógenos: Magenta-GAL y X-Gluc. De esta manera los coliformes denotan una coloración roja, mientras que la de los *e.coli* es azul. Sumando las colonias rojas y azules resulta la cifra total del grupo coliforme. (Compact Dry, 2010, http://hyserve.de/files/CompactDry_ES.pdf)

2.8. Análisis, interpretación y presentación de resultados.

El tipo de investigación utilizada fue experimental, los datos obtenidos fueron analizados con un test de ANOVA de un factor, con el fin de detectar diferencias significativas entre la combinación de: lotes, formulación, condición de almacenamiento y días de análisis, que permitieron estimar la degradación de la preparación extemporánea.

Se efectuó el análisis parcial, considerando los datos de las técnicas que se utilizaron.

Se sometieron a prueba las hipótesis planteadas para observar si se aceptaban o rechazaban de acuerdo a los resultados obtenidos.

Los pasos de la prueba son los acostumbrados, esto es:

- Planteamiento formal de la hipótesis
- Elección del nivel de significancia α
- Criterio con el cual rechaza o acepta la hipótesis nula
- Aplicación de prueba para calcular los valores de significancia y contrastarlos con los valores teóricos, de acuerdo al estadístico seleccionado
- Decisión a tomar de acuerdo a los valores calculados y teóricos
- Se hace una interpretación de los ítems que ameriten
- Las tablas y gráficos se presentaron con su respectivo título, fuente y autor su elaboración se realizó utilizando Excel vs 2013 y SPSS vs 18 versión trial

CAPÍTULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Resultados de la evaluación de las características físicas

- **Características Organolépticas**

Al analizar los resultados en las formulaciones en estudio se encontraron cambios importantes, los cuales varían en función del vehículo empleado y a la condición de almacenamiento a las que fueron expuestas. Los datos en su totalidad recolectados, se encuentran en el ANEXO A.

Color

Una vez realizados los análisis utilizando las escalas de color planteadas en la metodología, se presentó durante el estudio un cambio notable en el color, variando desde ligeramente turquesa a ligeramente blanquecino. Así en la F1, se encontraron cambios en la condición de almacenamiento menor a 30°C, desde el día 8 y en el almacenamiento a temperatura de 2-8°C, a partir del día 11. En la F2 se observó que las características de color se mantuvieron más homogéneas durante el tiempo, encontrándose una variante de color ligeramente blanquecino al día 15, para la condición de almacenamiento menor a 30°C.

Según el análisis estadístico el color de las formulaciones magistrales durante el estudio, varió de turquesa a ligeramente blanquecino, siendo el turquesa el color inicial que mostraron las formulaciones al momento de ser preparadas. Se observó este color en el 75% del total de las 72 muestras analizadas como se observa en la tabla 4-3.

Tabla 1-3 Porcentaje de colores reportados de la formulación 1 y 2 elaboradas con diferentes vehículos.

Escala de Colores	Frecuencia de colores presentados en el estudio	Porcentaje
Turquesa	15	75,0
Ligeramente Turquesa	3	4,2
Ligeramente Blanquecino	54	20,8
Total de Muestras	72	100,0

Elaborado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018

Con un análisis de varianza al 95% de confiabilidad y un alfa de 0,05 se relacionaron las variables de color con cada una de las formulaciones, encontrándose que la significancia resultante fue de 0,002, menor que alfa como se indica en la tabla 2-3, bajo las siguientes hipótesis:

- Ho: El color es similar en las dos formulaciones.
- H1: Hay diferencias de color en las dos formulaciones.

Tabla 2-3 Prueba Anova de los variables de color entre las formulaciones.

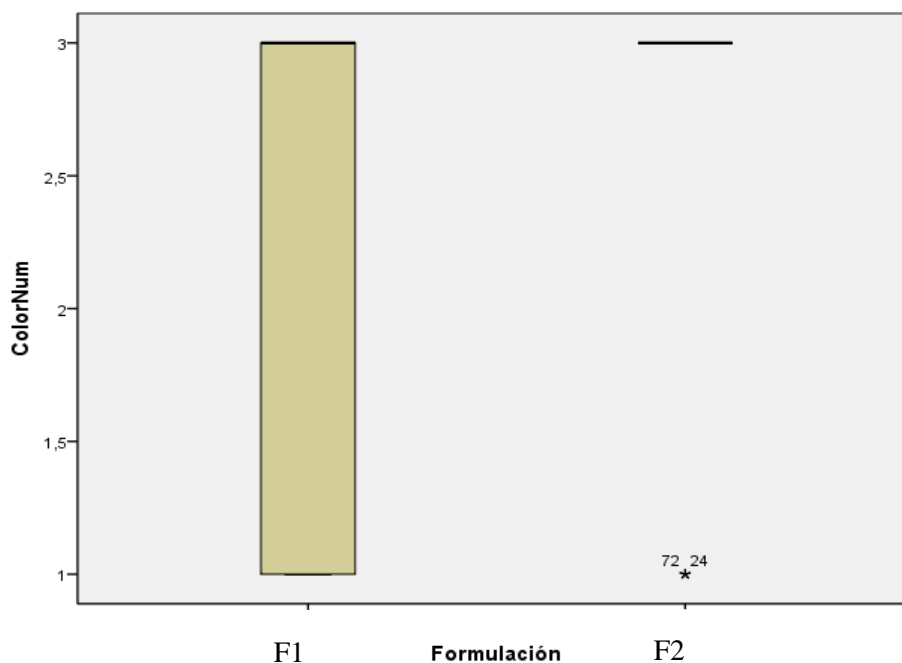
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Significancia
Inter-grupos	6,125	1	6,125	10,269	,002
Intra-grupos	41,750	70	,596		
Total	47,875	71			

Elaborado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018

Mediante el análisis estadístico y bajo las hipótesis planteadas se concluye que se rechaza la hipótesis nula y se acepta que hay diferencias significativas en los colores de las formulaciones a través del tiempo.

En el diagrama de caja y bigotes que se observa en la gráfica 1-3, se evidencia la dispersión de la variación del color, para cada una de las formulaciones, encontrándose que en la F1 (agua estéril) existe una gran dispersión, es decir, las muestras con esta composición `presentan los 3 colores evidenciados: ligeramente blanquecino (1), ligeramente turquesa (2) y turquesa (3). Por su parte en la Formulación 2, cuyo vehículo es agua conservans, se observa como la mayoría de sus

muestras presentan un color turquesa (3) observándose solamente 2 con color ligeramente blanquecino.



Gráfica 1-3 Diagrama de caja y bigotes de la dispersión del color entre las formulaciones.

Elaborado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018

De igual manera se realizó el análisis estadístico para relacionar las variables de color con las condiciones de almacenamiento. En la tabla 3-3 se observa el análisis de varianza al 95% de confiabilidad y un alfa de 0,05 se relacionaron las variables de color, encontrando que la significancia resultante fue de 0,199, mayor que alfa, bajo las siguientes hipótesis:

- Ho: El color es similar en las muestras almacenadas a dos condiciones de temperatura.
- H1: Hay diferencias de color en las muestras almacenadas a dos condiciones de temperatura.

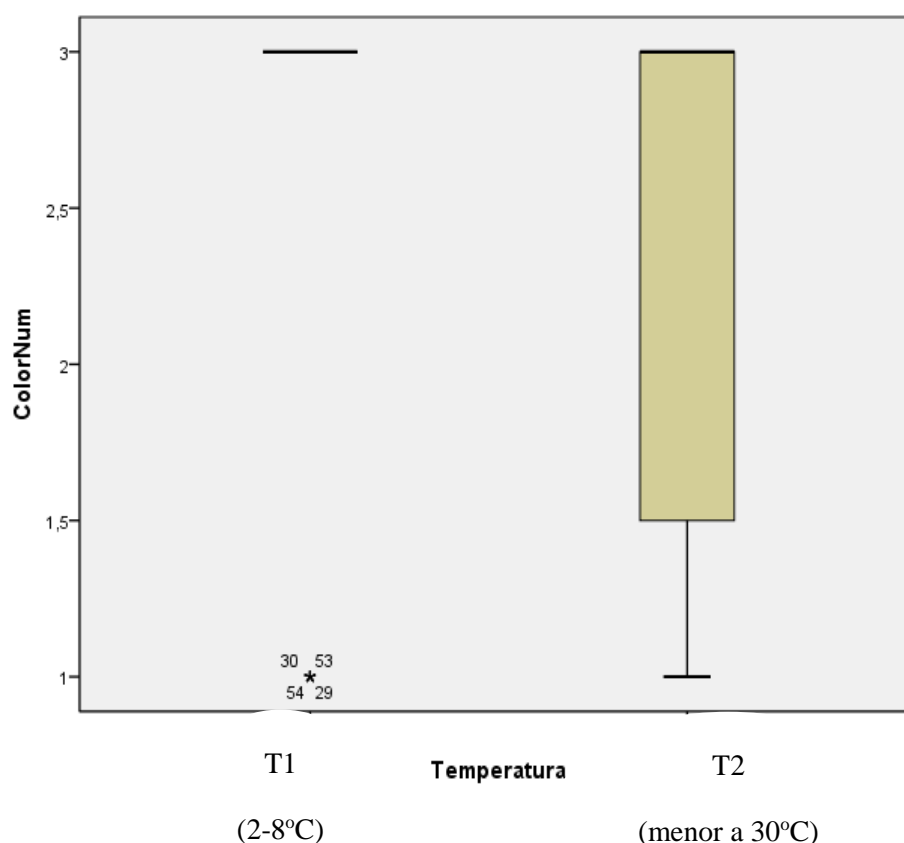
Tabla 3-3 Prueba Anova de los variables color y condición de almacenamiento.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Significancia
Inter-grupos	1,125	1	1,125	1,684	,199
Intra-grupos	46,750	70	,668		
Total	47,875	71			

Elaborado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018

Mediante el análisis estadístico y bajo las hipótesis planteadas para el estudio se concluye que se acepta la hipótesis nula y se rechaza que hay diferencias significativas en los colores de las formulaciones por acción de la temperatura.

En el diagrama de caja y bigotes de la gráfica 2-3, se evidencia la dispersión en la variación del color entre las muestras que fueron sometidas a las condiciones de almacenamiento, en la temperatura 1 (2-8°C) predomina el color turquesa y se presentan cuatro datos extremos que tienen un color ligeramente blanquecino; mientras que para la temperatura 2 (menor a 30°C) se verifica una variación de los datos entre los tres colores ligeramente blanquecino, ligeramente turquesa y turquesa designados con los números 1,2 y 3 respectivamente.



Gráfica 2-3 Diagrama de cajas y bigotes de la dispersión del color entre las condiciones de almacenamiento.

Elaborado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018

OLOR

En cuanto a las características de olor observadas en la F1 se evidenció un cambio de cítrico a ligeramente cítrico en la condición de almacenamiento menor a 30°C desde el día 8 y en el almacenamiento a temperatura a 2-8°C en el día 15. En la F2 se encontró una variación de olor de cítrico a ligeramente cítrico al día 15 para la formulación almacenada a temperatura menor a 30°C, mientras que la F2 almacenada a 2-8°C mantuvo el olor cítrico hasta el último día del ensayo.

Es importante observar la variación del olor como característica organoléptica en las formulaciones magistrales, partiendo del olor inicial cítrico al momento de prepararlos. La modificación se evidenció de un olor cítrico a ligeramente cítrico, predominando en un 79,2% de las muestras analizadas el olor cítrico tal como se muestra en la tabla 4-3.

Tabla 4-3 Porcentaje de olores reportados de la formulación 1 y 2 con diferentes vehículos.

Escala de olores	Frecuencia de olores que presenta el estudio	Porcentaje
Cítrico	57	79,2
Ligeramente Cítrico	15	20,8
Total de Muestras	72	100,0

Elaborado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018

En la tabla 5-3, se presenta el análisis de varianza al 95% de confiabilidad y un alfa de 0,05 donde se relacionan las variables de olor y tipo de formulación, determinándose que la significancia resultante fue de 0,009 menor que alfa, bajo las siguientes hipótesis:

- Ho: El olor es similar en las dos formulaciones.
- H1: Hay diferencias de olor en las dos formulaciones.

Tabla 5-3 Prueba Anova de los variables olor y formulaciones

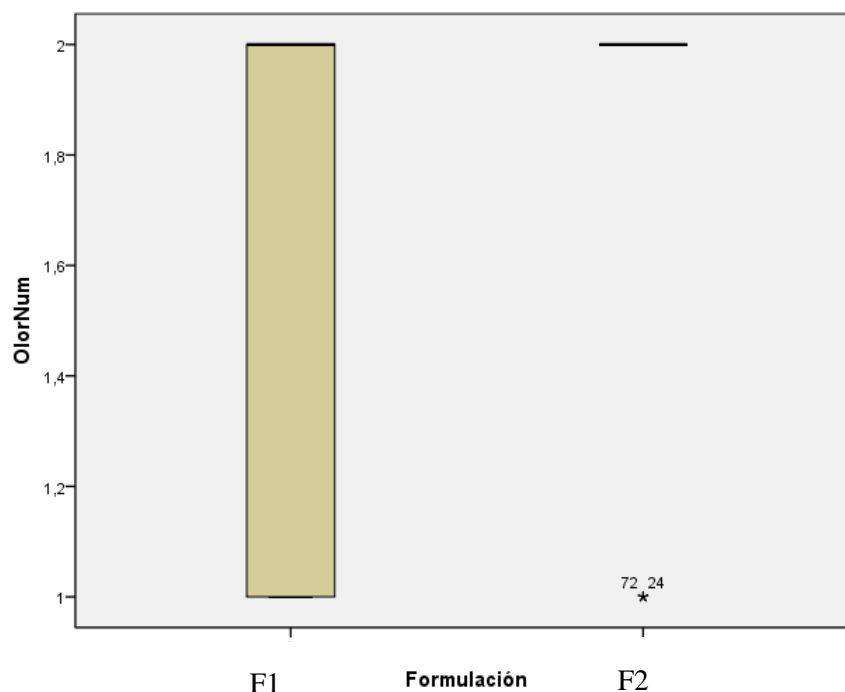
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Significancia.
Inter-grupos	1,125	1	1,125	7,326	,009
Intra-grupos	10,750	70	,154		
Total	11,875	71			

Elaborado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018

Mediante el análisis estadístico y bajo las hipótesis planteadas para el estudio se concluye que se rechaza la hipótesis nula y se acepta que hay diferencias significativas en los olores de las formulaciones a través del tiempo.

En el diagrama de caja y bigotes que se observa en la gráfica 3-3, se evidencia la variación del olor en función de cada una de las formulaciones, encontrándose en la F1 (agua estéril) se presenta los dos olores: ligeramente cítrico y cítrico designados con los números 1 y 2 respectivamente;

mientras que para la Formulación 2 (agua conservans) predomina el olor cítrico a lo largo de todo el estudio, observando solo dos muestras fuera del rango general.



Gráfica 3-3. Diagrama de cajas y bigotes de la dispersión del olor entre las formulaciones.

Elaborado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018

En la tabla 6 – 3, se analiza la varianza al 95% de confiabilidad y un alfa de 0,05 donde se relacionaron las variables de olor con cada una de las muestras almacenadas a dos condiciones de temperatura, encontrándose que la significancia resultante fue de 0,009 menor que alfa, bajo las siguientes hipótesis:

- Ho: El olor es similar en las muestras almacenadas a dos condiciones de temperatura.
- H1: Hay diferencias de olor en las muestras almacenadas a dos condiciones de temperatura.

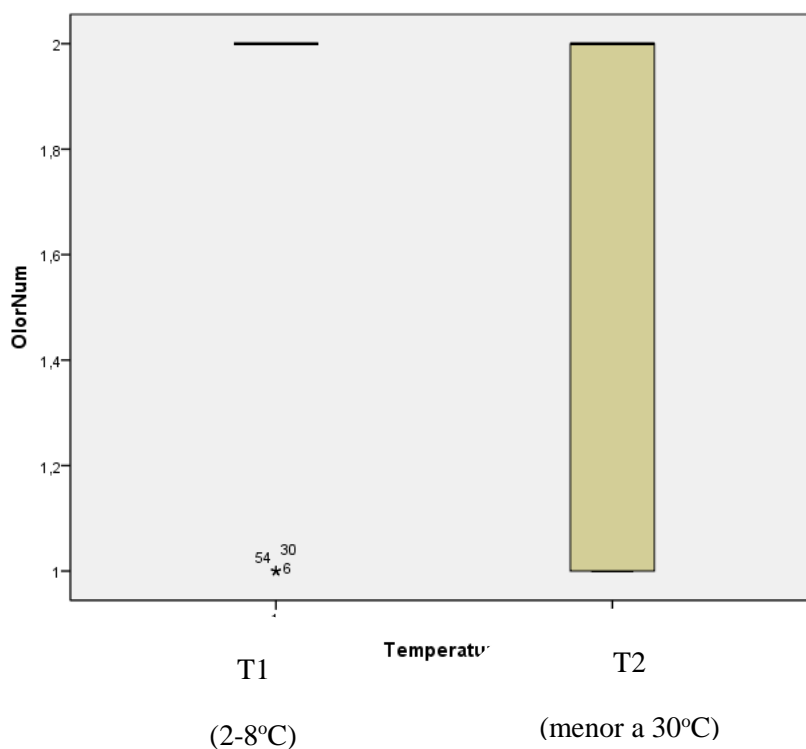
Tabla 6-3 Prueba Anova de los variables olor y condiciones de almacenamiento.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Significancia.
Inter-grupos	1,125	1	1,125	7,326	,009
Intra-grupos	10,750	70	,154		
Total	11,875	71			

Elaborado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018

Mediante el análisis estadístico y bajo las hipótesis planteadas para el estudio se concluye que se rechaza la hipótesis nula y se acepta que hay diferencias significativas en los olores de las formulaciones por acción de la condición de almacenamiento.

En el diagrama de caja y bigotes que se observa en la gráfica 4-3, se evidencia la variación del olor en función de la condición de almacenamiento entre las muestras, así la temperatura 1 (2-8°C) predomina el olor cítrico y tiene solo dos valores extremos correspondientes al olor ligeramente cítrico; mientras que para la temperatura 2 (menor a 30°C) se presentan los dos olores: ligeramente cítrico y cítrico designados con los números 1 y 2 en el eje de las ordenadas respectivamente.



Gráfica 4-3 Diagrama de cajas y bigotes de la dispersión de olor entre las condiciones de almacenamiento.

Elaborado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018

- **pH**

En cuanto al comportamiento de las muestras en ambas formulaciones los valores de pH presentan un incremento de pH desde (4,5 a 4,7) independiente del lote o la condición de almacenamiento desde el día 0 hasta el día 15, por lo que, esta mínima variación no resulto relevante, puesto que el valor se mantenía dentro de las especificaciones para el pH en las formulaciones magistrales de sildenafil tal como los estudios reportados por Nieto 2014. En cuanto a los resultados de la formulación 2 se observa que el comportamiento del pH es similar al de la formulación 1.

- **Volumen de Sedimentación**

En las 2 Formulaciones Magistrales objeto de estudio presentaron un valor de volumen de sedimentación (F) igual a 1, debido a que el sedimento que se formó en su cuantificación fue despreciable. Los datos recolectados para los ensayos físicos se encuentran en el ANEXO A.

En cuanto al análisis estadístico de pH y volumen de sedimentación no reportaron diferencias significativas entre formulaciones y condiciones de almacenamiento que ameriten una discusión.

Verificando todas las características físicas a través del tiempo puede observarse que ni el pH, ni el volumen de sedimentación no influyen en la estabilidad de las formulaciones magistrales, sin embargo el aspecto de color y olor pueden verse afectados por la composición de la formulación y a la condición de almacenamiento a la que se exponga, es así que las características organolépticas se mantienen más estables cuando son almacenadas a temperatura 2-8°C y elaboradas con agua conservans, ya que dentro de la composición de este vehículo se encuentran los conservantes(metil y propil parabeno), los mismos que contribuyen a mantener las características propias de la formulación magistral a diferencia del agua estéril que no contiene ningún conservante.

3.2. Resultados de la evaluación de las características químicas

En el estudio se analizaron 3 lotes de formulaciones magistrales con un valor teórico de 2mg/mL de principio activo sildenafil citrato, obteniéndose como resultado modificaciones en las concentraciones, las mismas que varían de acuerdo al vehículo empleado y al tiempo transcurrido, como se observa en la tabla 7-3, en donde al día 0 la concentración fue mayor y a medida que pasaban los días de muestreo se observa una degradación del principio activo.

Tabla 7-3 Concentraciones en mg/mL de sildenafil en las formulaciones magistrales de los tres lotes, almacenadas a 2-8 °C y menor a 30°C durante 15 días de estudio.

				Días de muestreo					
	Formulación	Condición de almacenamiento		0	2	5	8	11	15
F1 agua estéril	Lote 1	2-8°C	Concentración mg/mL de sildenafil	2,043	2,027	1,974	1,932	1,875	1,814
	Lote 2			2,024	1,974	1,913	1,871	1,818	1,761
	Lote 3			1,985	1,966	1,890	1,832	1,779	1,706
	Lote 1	menor a 30°C		2,024	1,997	1,944	1,879	1,818	1,745
	Lote 2			2,024	1,997	1,944	1,879	1,818	1,745
	Lote 3			1,985	1,974	1,913	1,871	1,817	1,760
F2 agua	Lote 1	2-8°C		2,030	2,006	1,938	1,866	1,835	1,800
	Lote 2			2,032	2,001	1,940	1,887	1,837	1,780
	Lote 3			2,019	2,000	1,924	1,867	1,817	1,771
	Lote 1	menor a 30°C	2,030	2,011	1,950	1,890	1,840	1,753	

	Lote 2			2,032	2,013	1,948	1,894	1,837	1,749
	Lote 3			2,019	2,008	1,943	1,878	1,836	1,775

Elaborado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018

De igual manera se presenta los valores de concentración convertidos en porcentaje, con el fin de determinar la degradación del principio activo de sildenafil en el tiempo como observa en la tabla 8-3, en el día 0 puede observarse que la concentración del principio activo corresponde al 100%, para que la formulación magistral cubra las necesidades de tratamiento del paciente debe contener mínimo el 90% del principio activo.

Tabla 8-3 Porcentaje de concentración del principio activo sildenafil en la formulación magistral.

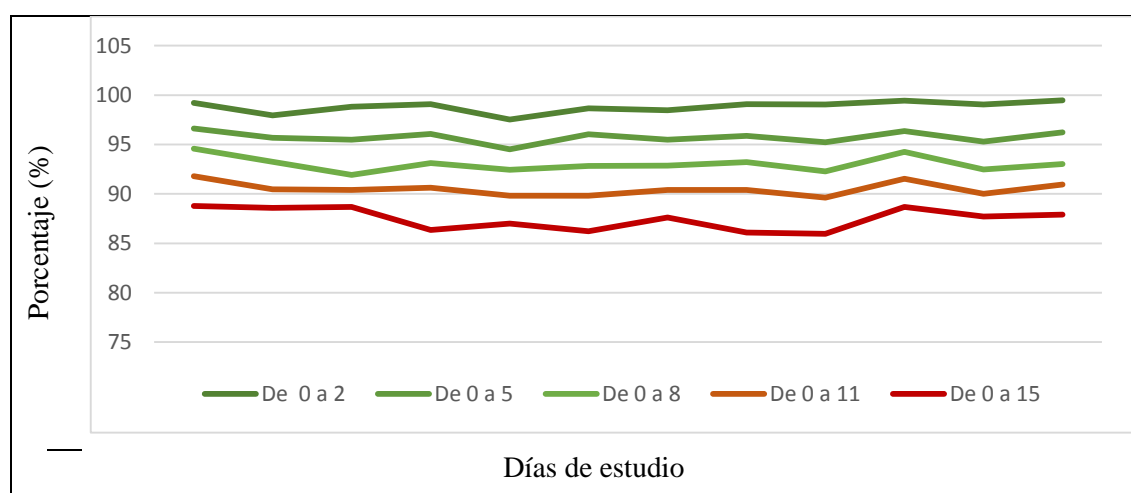
				Porcentaje de concentración por días (%)						
	Formulación	Condición de almacenamiento		Día 0	De 0 a 2 días	De 0 a 5 días	De 0 a 8 días	De 0 a 11 días	De 0 a 15 días	De 0 a 20 días
F1 agua estéril	Lote 1	2-8°C	Concentración %	100	99,22	96,62	94,57	91,78	88,79	99,22
	Lote 2			100	97,53	94,52	92,44	89,82	87,01	97,53
	Lote 3			100	99,04	95,21	92,29	89,62	85,94	99,04
	Lote 1	menor a 30°C		100	97,94	95,69	93,25	90,46	88,60	97,94
	Lote 2			100	98,67	96,05	92,84	89,82	86,22	98,67
	Lote 3			100	99,45	96,37	94,26	91,54	88,66	99,45
F2 agua	Lote 1	2-8°C		100	98,82	95,47	91,92	90,39	88,67	98,82
	Lote 2			100	98,47	95,47	92,86	90,40	87,60	98,47
	Lote 3			100	99,06	95,29	92,47	90,00	87,72	99,06
	Lote 1	menor a 30°C		100	99,06	96,06	93,10	90,64	86,35	99,06

	Lote 2			100	99,06	95,87	93,21	90,40	86,07	99,06
	Lote 3			100	99,46	96,24	93,02	90,94	87,91	99,46

Elaborado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018

Como puede observarse, las formulaciones mantienen el 90% hasta el día 8, mientras que al día 11 se observa que 3 muestras elaboradas con el vehículo de agua estéril se encuentran en los límites de aceptabilidad, este estudio se realizó con frascos cerrados y sin manipulación del fármaco durante los días de estudio, por lo que es recomendable realizar un estudio de estabilidad en uso de estas formulaciones magistrales

En la gráfica 5-3, se muestra el porcentaje de degradación del principio activo en el tiempo y se determina que el medicamento conserva el 90% del principio activo de sildenafil hasta el día 8, con colores verdes en las líneas de tendencia se puede denotar la vida útil del preparado extemporáneo. Las formulaciones magistrales pueden ser usadas durante 8 días con seguridad (ATIENZA, 2016), siempre que sean almacenadas en condiciones recomendadas, situación que es consistente a la práctica habitual en algunos hospitales en donde dichas formulaciones son utilizadas hasta el octavo día. De acuerdo, al estudio realizado se observa que en el día 11 las concentraciones descienden marcándose la tendencia en una línea anaranjada y la pérdida del activo en algunos casos es superior al 10%, evidenciando con ello su degradación y la pérdida de efectividad terapéutica



Gráfica 5-3 Representación del porcentaje en relación al tiempo de estudio en días.

Elaborado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018

En el análisis estadístico de la concentración de principio activo no reportaron diferencias significativas entre formulaciones y condiciones de almacenamiento que ameriten una discusión.

3.3.Resultados de la evaluación de las características microbiológicas

Antes de la evaluación de las muestras en estudio, se realizó el análisis microbiológico de los comprimidos masticables y de los vehículos empleados en las formulaciones magistrales, determinándose la no existencia de crecimiento de algún tipo de microorganismo en las mismas, garantizando así la inocuidad de la materia prima a emplear.

A pesar que se evaluaron los insumos utilizados, los resultados de las pruebas microbiológicas en la placas Compact Dry® realizadas para la formulación 1 en el lote 1, registraron crecimiento de *Staphylococcus aureus* en el día 0, *Aerobios mesófilos* en el día 2 con temperaturas menores a 30°C y en el día 5 a temperatura de 2 a 8°C, como se observa en la tabla 9-3, lo que indica que las posibles causas de la contaminación encontradas en las muestras son debido a inadecuadas condiciones ambientales y de manipulación para este ensayo, sin embargo los valores de UFC encontrados no alteraron la estabilidad del producto y no se alejan de las exigencias microbiológicas establecidas para los productos farmacéuticos no estériles, en la Farmacopea Americana 30, estos resultados encontrados obligaron a cambiar las condiciones ambientales del laboratorio, así como el mejoramiento de la técnica, pudiéndose obtener valores óptimos en los ensayos posteriores y representado por la no existencia de crecimiento de microorganismos.

Tabla 9-3 Resultados del estudio microbiológico efectuado a la formulación 1 sometida a condiciones de almacenamiento de 2-8°C y menor a 30°C del lote 1.

Formulación 1- agua estéril							
Tipos de microorganismos a identificar	Condición de almacenamiento	Día 0	Día 2	Día 5	Día 8	Día 11	Días 15
<i>Aerobios mesófilos</i>	2-8°C	Cumple	Cumple	300 UFC	Cumple	Cumple	Cumple
	Menor a 30°C	Cumple	120 UFC	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Mohos y levaduras</i>	2-8°C	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	Menor a 30°C	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Staphylococcus aureus</i>	2-8°C	20 UFC	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
	Menor a 30°C	20 UFC	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<i>Escherichia coli</i>	2-8°C	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
	Menor a 30°C	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

Con un análisis global del estudio microbiológico se encontró que tanto para *Staphylococcus aureus* como para *Aerobios Mesófilos* en las placas Compact Dry® el 97,2% del total de las muestras no presentan crecimiento, el 2,8% restante se registra el crecimiento de colonias registradas en los días de análisis como se observa en la tabla 10-3.

Tabla 10-3 Porcentaje de *Staphylococcus aureus* y *Aerobios Mesófilos* reportados durante el estudio de estabilidad.

Microorganismo	Crecimiento	Frecuencia de crecimiento de microorganismos reportados en el estudio	Porcentaje (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 UFC	2	2,8
	NHC	70	97,2
<i>Aerobios Mesófilos</i>	15 UFC	1	1,4
	6 UFC	1	1,4
	NHC	70	97,2
Total de muestras analizadas por cada microorganismo		72	100,0

Elaborado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen. 2018

*NHC: No hubo crecimiento

*UFC: Unidades Formadoras de Colonias

CONCLUSIONES

1. Cuando se emplea en la formulación agua conservans almacenada a una temperatura de 2-8 °C: las características organolépticas de color y olor son afectadas por el vehículo que compone la formulación, la condición y tiempo de almacenamiento, estos parámetros se mantienen en condiciones similares a las iniciales, hasta el día 8 de estudio.
2. Las propiedades físicas como el pH y volumen de sedimentación en ambas formulaciones no experimentaron cambios en las condiciones y tiempo de estudio.
3. La estabilidad química representada por el contenido de sildenafil se mantuvo inalterada para ambas formulaciones en las diferentes condiciones de almacenamiento hasta el día 8 luego de su elaboración, mientras que todas las muestras de la formulación 2 cuyo vehículo era agua conservans mantenía este tipo de estabilidad en el límite mínimo establecido, hasta el día 11 de estudio, sin importar la temperatura de almacenamiento.
4. La estabilidad microbiológica de las formulaciones del estudio se mantuvo dentro de los límites permitidos para productos farmacéuticos no estériles establecidos en la Farmacopea Americana 30.
5. Las formulaciones más estables corresponden a las elaboradas con agua conservans, pues aunque presentan una estabilidad física y microbiológica similar a la formulación sin conservans, su estabilidad química se mantiene durante más tiempo (11 días) sin importar la temperatura de almacenamiento.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda emplear como técnica analítica la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) por sus siglas en inglés, debido a que permite una separación de los componentes de la formulación y por tanto resultados más precisos.
2. Los resultados de este estudio permitieron determinar la estabilidad de las suspensiones de sildenafil conservados en frascos cerrados y sin manipulación de los mismos, por lo que se recomienda realizar un estudio de estabilidad en uso.
3. Se recomiendan realizar estudios en los hospitales para analizar el empleo de los protocolos en la realización de fórmulas magistrales y determinar los verdaderos factores que pueden influir en la estabilidad, permitiendo paralelamente la realización de prácticas pre-profesionales de la carrera de Bioquímica y Farmacia.

BIBLIOGRAFIA

AGUILAR, A., *Estabilidad de medicamentos* [en línea], 2012, (Honduras), pp. 1-72. [Consulta: 08 septiembre 2011]. Disponible en: http://personal.us.es/mfarevalo/recursos/tec_far/estabilidad-medicamentos.pdf

ANDRADE, V., *Efecto de los agentes suspensores en la suspensión reconstituida de amoxicilina* [en línea], (Tesis) (Doctoral) Universidad de Guayaquil, 2002, (Ecuador), pp. 35 – 81. [Consulta: 10 septiembre 2011]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/749>

ANDRADE, B; et al. RINCÓN A: *Estudio comparativo de estabilidad de tres formulaciones magistrales de Sildenafil bajo la forma de solución, obtenidas a partir de diferentes productos comerciales.* [en línea]. Venezuela: scielo.org, 2011, pp.1-8[Consulta: 25 Julio 2017]. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04772011000100006

ATIENZA, M; et al. SANTOS MD: *Formulación en farmacia pediátrica.* [en línea]. 2ª ed. España. Litografía Sevillana, 2002. [Consulta: 20 Febrero 2017]. Disponible en: http://formulacionpediatrica.es/wp-content/uploads/2011/06/07agua_conservans.pdf

BAUTISTA, S; et al. BARBOSA H: *Estabilidad física y química de preparaciones líquidas extemporáneas elaboradas a partir de tabletas de captopril* Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas [en línea], 2003, (Colombia), 32 (1), pp. 81-86. [Consulta: 09 Agosto 2017]. ISSN 0034-7418. Disponible: <http://revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/article/view/1682/2340>

CHAPMAN, T; et al. MADDEN B: *Sildenafil therapy in secondary pulmonary hypertension: Is there benefit in prolonged use?.* International Journal of Pharmaceutics [en línea], 2009, (Francia) 51(2-3), pp. 90-95. . [Consulta: 22 Septiembre 2017]. ISSN: 1537-1891. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1537189109000445>

COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTICOS DE GRANADA., *Formulación Magistral: Normas de Calidad y Legislación* [en línea], 2009, (Granada), pp. 52-58. [Consulta: 10 septiembre 2017]. ISBN: 978- 84- 613- 2388- 3. Disponible en: <https://www.cofgranada.com/ufc/documentos/modulos/Tema%207%20-%20Conservacion%281%29.pdf>.

COMPACT DRY; *El método sencillo para la detección de microorganismos.* [en línea] Alemania, 2010. p.p. 2-8. [Consulta: 10 Abril 2017]. Disponible en: http://hyserve.de/files/CompactDry_ES.pdf

CONNORS, J; et al. STELLA V: *Chemical stability o Pharmaceuticals* [en línea], 1986, (New York) A Wiley-Interscience Publication, pp.11-14 [Consulta: 09 septiembre 2017]. Disponible en: https://books.google.com.ec/books?id=qw4P5AABgmEC&printsec=frontcover&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false.

CRUZ, R., *Propuesta de un manual de procedimientos para la elaboración de preparados magistrales utilizados en cuidados paliativos en el Hospital Divina Providencia* (Tesis) Universidad del Salvador, El Salvador, Centro América. 2016. pp. 1-244 [Consulta: 02 septiembre 2017]. Disponible en: <http://ri.ues.edu.sv/11462/1/16103685.pdf>

DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS PLM, *Comprimidos masticables de Sildenafil 50mg,* [en línea], 2014, (Ecuador), pp. 1. [Consulta: 27 Noviembre 2017]. Disponible en: http://www.medicamentosplm.com.pa/Home/productos/sildenafil_la_sante_tabletas/1386/101/35302/210#

DOS SANTOS, MF., *Desarrollo de Formulaciones Liquidas Orales de Sildenafil para administración en pediatría.* [En línea] (Tesis) (Maestría). Universidad de Coimbra, Facultad de Farmacia, Portugal. 2008. pp. 3-4. [Consulta: 10 Mayo 2017]. Disponible en: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/6014/1/UC-FF%20Tese%20Mestrado%20Sildenafil%20-%20F%C3%A1tima%20Roque.pdf>

DRUGBANK., Sildenafil, [en línea], 2017. [Consulta: 05 septiembre 2017]. Disponible en: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00203>

ECHAZARRETA, D; & MANCINI M., *Administración crónica de sildenafil en la hipertensión pulmonar.* [en línea]. Argentina, 2006, vol.1 (1), pp.23-27. [Consulta: 25 Julio 2017]. Disponible en: http://www.insuficienciacardiaca.org/pdf/1/23_articulo.pdf

ECUADOR. EL COMERCIO., *Un bebé recién nacido superó el mal cardíaco de su madre.* [blog]. Ecuador: EL COMERCIO, 2017. [Consulta: 25 Julio 2017]. Disponible en: <http://www.elcomercio.com/tendencias/bebe-salud-sindromedeeseisenmenger-corazon-guayaquil.html>

ECUADOR. SECRETARÍA NACIONAL DE PLANIFICACIÓN Y DESARROLLO., *Plan Nacional del Buen Vivir* [en línea]. Ecuador, 2017. [Consulta: 01 Febrero 2017]. Disponible en: <http://www.buenvivir.gob.ec/objetivo-3.-mejORAr-la-calidad-de-vida-de-la-poblacion>.

ECUADOR. MINISTERIO DE SALUD., *Formulario Nacional de la Farmacopea Brasileña,* [en línea], 2012, (Brasil), pp. 33-35. [Consulta: 09 septiembre 2017]. Disponible en: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259372/Formulario+NACIONAL+FARMACOPEIA+ESPANHOL+com+alerta.pdf/8cf5a930-fc74-4e2c-b257-a59270e56526>

ECUADOR. MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA., *Recién nacido con dificultad para respirar.* [en línea]. Ecuador, 2016, pp. 29-30. [Consulta: 25 Julio 2017]. Disponible en: <http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2014/05/GPC-RECIEN-NACIDO-CON-DIFICULTAD-PARA-RESPIRAR.pdf>

ESCRIBANO, M., *Estabilidad de fórmulas magistrales de metadona y captopril.* [en línea] (Tesis) (Doctoral). Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia, España. 2004. pp. 25. [Consulta: 28 Enero 2017]. Disponible en: <http://biblioteca.ucm.es/tesis/far/ucm-t27430.pdf>

FARMACOPEA ARGENTINA. Buenas prácticas de preparación de medicamentos magistrales. [en línea]. 2012. [Consulta: 09 septiembre 2017]. Disponible en: <http://campus.ort.edu.ar/articulo/372877/farmacopea-argentina-8-edicion>.

FARMACOPEA ARGENTINA., *Calibración del pHímetro.* Argentina. 8.^{va} ed. Argentina, vol.1, pp. 434.

FARMACOPEA ARGENTINA., *Determinación del pH.* Argentina. 8.^{va} ed. Argentina, vol.1, pp. 250.

FARMACOPEA ARGENTINA., *Sedimentación - Suspensiones.* Argentina. 8.^{va} ed. Argentina, vol.1, pp. 513.

FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA., *Agua para Uso Farmacéutico.* USA: Estados Unidos de América por United Book Press, 2013, vol.1, pp. 300.

FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA., *Atributos microbiológicos de productos farmacéuticos no estériles.* USA: Estados Unidos de América por United Book Press, 2013, vol.1, pp. 645-646

FLAQUÉ, M.; & COMAS, A. *Formulación Magistral en Pediatría.* . [en línea]. Molina, E., *Farmacia Pediatrica hospitalária*, España,(2011) pp.161-178. [Consulta: 07 Diciembre 2017]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/gefp/images/stories/documentos/LIBRO_FARMACIA_PEDIATRICA/Captulo_10.pdf

FRUTO.C16., *Tecnología farmacéutica (Farmacotecnia)* [blog]. Colombia, 2012. [Consulta: 08 septiembre 2017]. Disponible en: <http://farmacotecniafruto.blogspot.com/>

GARCÍA, M; et al. DÁVILA C: *Farmacotecnia.* [en línea]. Grupo de Trabajo Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2014, (España) 4(3), pp.1-14. [Consulta: 07 Diciembre 2017]. ISSN: 2386-4311. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN32014final.pdf>

GONZALEZ, G; & OLIVARES A., *Comparación de técnicas analíticas para el control de calidad en tabletas de citrato de sildenafil de 50mg.* [en línea] (Tesis). Universidad Rafael Urdaneta, Maracaibo- Venezuela, (2015) pp25-26. [Consulta: 25 Julio 2017]. Disponible en: <http://200.35.84.131/portal/bases/marc/texto/2101-15-08167.pdf>

HERBERT, S; & TULLOH R., *Sildenafil, pulmonary hypertension and bronchopulmonary dysplasia, International Journal of Pharmaceutics* [en línea], 2016, (España) 102(1), pp. 21-24. [Consulta: 30 Septiembre 2017]. ISSN: 0378-3782. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378378216304169>

HURTADO, F., *Patología respiratoria de los recién nacidos prematuros, atendidos en el servicio de neonatología del hospital general provincial “isidro ayora” de la ciudad de Loja, periodo “enero 2007 – enero 2009”.* [en línea] (Tesis) (Doctoral). Universidad Nacional de Loja , Facultad de Medicina, Ecuador. 2009. pp. 14-15. [Consulta: 31 Agosto 2017]. Disponible en: <http://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/7011/1/Franz%20Amilkar%20Hurtado%20Reyes.pdf>

HUSSAIN F., *Stability problems of emulsion* [en línea], 2011, pp.1-6 [Consulta: 09 septiembre 2017]. Disponible en: <https://es.scribd.com/doc/77101094/Stability-Problems-of-Emulsion-and-Suspension#>

JUÁREZ, H., *Uso de fórmulas magistrales en pediatría. Sistema de Información Científica Redalyc.* [en línea], 2011, (México) 32(3), pp. 175-176. [Consulta: 28 Enero 2017]. ISSN: 0186-2391. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=423640329007>

KHALED, A; & MOHAMMED E., *Sildenafil citrate therapy for secondary pulmonary arterial hypertension due to chronic obstructive lung disease.* *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* [en línea], 2016, (España) 65(4), pp.805-809. [Consulta: 22 Septiembre 2017]. ISSN: 0422-7638. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0422763816300383>

LEE, A; et al. TSANG M: *Sildenafil for Pulmonary Hypertension*. [en línea]. Laboratorios Bagó, 2005, 39(5), pp.869-884. [Consulta: 09 Julio 2017]. Disponible en: <http://www.bago.com/bagoarg/biblio/clmedweb532.htm>

LECHOSLAW, T., *Sildenafil N- Oxide as prodrug*. [en línea]. Estados Unidos: Solvay Pharmaceuticals, B.V, 2009, pp.1-9 [Consulta: 06 Julio 2017]. Disponible en: <http://www.freepatentsonline.com/20090005395.pdf>

LÓPEZ, J., *La caducidad de los medicamentos* [en línea], 2011, (España), pp.1-2. 2011. [Consulta: 08 septiembre 2017]. Disponible en: <http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/revisiones-farmaceuticas/la-caducidad-de-los-medicamentos>

MARTÍNEZ, B; et al. DÍAZ M: *Formulación magistral en pediatría*. Vox Paediatrica [en línea], 2012, (España), 19(1), pp. 30-42. [Consulta: 10 Diciembre 2017]. Disponible en: <https://spaoyex.es/voxp/volumen-19-2012-n%C2%BA-1>

MARQUES, MF., *Desenvolvimento de formulações líquidas orais de sildenafil para administração em pediatria*. (Tesis) [en línea]. Universidad de Coimbra, Facultad de farmacia. (Coimbra – Portugal). 2008. pp 1–146 [Consulta: 11 septiembre 2017]. Disponible en: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/6014/1/UC-FF%20Tese%20Mestrado%20Sildenafil%20-%20F%C3%A1tima%20Roque.pdf>

MEDLINEPLUS., *Trastornos por inmunodeficiencia* [en línea], 2017, (EE.UU), pp.1. [Consulta: 10 septiembre 2017]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000818.htm>.

NAHATA, M; et al. BRADY M: *Extemporaneous sildenafil citrate oral suspensions for the treatment of pulmonary hypertension in children*. US National Library of Medicine National Institutes of Health [en línea], 2006, (Estados Unidos de América), 63(3), pp. 254-257. [Consulta:

12 Septiembre 2017]. ISSN: 1079-2082. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434784>

NAHATA, M; et al. ALLEN LV: *Extemporaneous drug formulations*. Clinical Therapeutics [en línea], 2008, (Estados Unidos de América), 30 (11), pp. 2112-2119. [Consulta: 09 Agosto 2017]. PMID: 19108799. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19108799>

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PubChem Compound Database; CID=62853, [Consulta: 06 septiembre 2017] Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/62853>.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE., *Sildenafil*, [en línea], 2017, (EE.UU). [Consulta: 10 septiembre 2017]. Disponible en: <https://livertox.nlm.nih.gov/Sildenafil.htm#insert>.

NAZZARENO, G; & HOSSEIN A., *Long-term Treatment With Sildenafil Citrate in Pulmonary Arterial Hypertension: The SUPER-2 Study*. International Journal of Pharmaceutics [en línea], 2011 (España), 140(5), pp.1274-1283. [Consulta: 25 Julio 2017]. ISSN:1236-921. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369211605953>

NIETO, E., *Estudio de estabilidad física y química de una preparación extemporánea de sildenafil citrato para uso pediátrico*. [en línea] (Tesis) (Maestría). Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Colombia. 2014. pp. 18-19. [Consulta: 30 Enero 2017]. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/45634/1/192575.11-2014.pdf>

PEREZ, M; et al. LAUGHON MD: *Sildenafil in Term and Premature Infants: A Systematic Review*. International Journal of Pharmaceutics [en línea], 2015, (España), 37(11), pp.2598-2607. [Consulta: 10 Septiembre 2017]. ISSN: 0149-2918. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149291815009686>

PERRIGO, F., *ORA Plus®Composición*. [en línea]. España, 2013, pp.1-2. [Consulta: 20 Febrero 2017]. Disponible en: <http://www.perrigo.com/files/rx/pdfs/pds173-ORA-Plus.pdf>

PROVENZA, N; et al. CLARES B: *Design and physicochemical stability studies of paediatric oral formulations of sildenafil. International Journal of Pharmaceutics* [en línea], 2013, (España) 351(1), pp. 234-239. [Consulta: 25 Julio 2017]. ISSN: 0378-5173. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517313009745>

RASHED, A; et al. TOMLIN S: The feasibility of using dose-banded syringes to improve the safety and availability of patient-controlled opioid analgesic infusions in children. *European Journal of Hospital Pharmacy* [en línea], 2014, (Londres) 21(5), pp. 306-308. [Consulta: 09 septiembre 2017]. ISSN: 4174-165. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4174165/>

ROMERO, M; et al. MORALES J: *Sildenafil e inhibidores de fosfodiesterasa en hipertensión pulmonar. Medigraphic Artemisa* [en línea], 2006, (México) 65 (4), pp. 186-200. [Consulta: 25 Julio 2017]. Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2006/nt064f.pdf

RONG CHUN, W; et al. ZONG AN L: *Efficacy and safety of sildenafil treatment in pulmonary arterial hypertension: A systematic review.. International Journal of Pharmaceutics* [en línea], 2014, (China) 108(3), pp. 531-537. [Consulta: 22 Septiembre 2017]. ISSN: 0954-6111. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611114000237>

SAE YOON, A; et al. SAWATDEE S: *Physicochemical and Microbiological Stability of the Extemporaneous Sildenafil Citrate Oral Suspension. US National Library of Medicine National Institutes of Health.* [en línea], 2015, (United State of America) 83(4), pp.659-670. [Consulta: 22 Mayo 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4727739/>

SHAHZAD, G; et al. POLLOCK: *Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension With Sildenafil: From Pathophysiology to Clinical Evidence. .* [en línea], 2006, (United State of America) 20(5), pp. 722-735.). [Consulta: 30 Julio 2017]. ISSN 1053-0770. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053077005004763>

TETKO, IV., V. V. Virtual computational chemistry laboratory - design and description, J. Comput. Aid. Mol. Des., 2005, 19, 453-63, article. [Consulta: 10 septiembre 2017]. Disponible en: <http://www.vcclab.org/lab/alogps/>.

UNIDAD DE FARMACOTÉCNIA COMPLEXO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE PONTEVEDRA. *Estandarización de fórmulas orales líquidas en el estado de Michigan* [blog]. EEUU, 03 marzo 2014 [Consulta: 08 diciembre 2017]. Disponible en: <http://buscandolaformula.blogspot.com/2014/03/estandarizacion-de-formulas-orales.html>

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO., *Sistemas dispersos: Suspensiones*. [En línea]. México, 2012. Volumen de Sedimentación, pp. 31-32. [Consulta: 12 Abril 2017]. Disponible en: http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Suspensiones_5210.pdf

USIÑA, J., *Anuario de Estadísticas Vitales - Nacimientos y Defunciones 2014*. [en línea]. Ecuador: INEC, 2014. [Consulta: 25 Julio 2017]. Disponible en: http://www.ecuadorencifras.gob.ec//documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/Publicaciones/Anuario_Nacimientos_y_Defunciones_2014.pdf

VADEMECUM., *Sildenafil*. [en línea]. Argentina, 2013. [Consulta: 25 Julio 2017]. Disponible en: www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/s012.htm

VILLANUEVA, T; & GARCÍA S., *Preparaciones extemporáneas en la Farmacia Universitaria de la UANL* [en línea], 2015, (México), p. 22 [Consulta: 10 Agosto 2017]. Disponible: http://www.fcq.uanl.mx/wp-content/uploads/2016/05/21RC-TF_TV.pdf.

VITULO, P; et al. VIZZA C: *Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled multicenter clinical*. Journal of Heart and Lung Transplantation. [en línea], 2017, (Italia) 36(2), pp. 166-174. [Consulta: 22

Septiembre 2017]. ISSN: 1053-2498. Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053249816301140>

ANEXOS

ANEXO A. Datos de estabilidad física para la formulación magistral de sildenafil.

Tabla 1A Datos de estabilidad física para la formulación magistral de sildenafil elaborada con el vehículo agua estéril, envasada en frascos de vidrio ámbar.

Tiempo de muestreo	Condición de almacenamiento	Lote	pH	Color	Olor	Velocidad de sedimentación
Día 0	-	1	4,53	Turquesa	Cítrico	1
		2	4,54	Turquesa	Cítrico	1
		3	4,54	Turquesa	Cítrico	1
Día 2	2-8°C	1	4,56	Turquesa	Cítrico	1
		2	4,61	Turquesa	Cítrico	1
		3	4,6	Turquesa	Cítrico	1
	Menor a 30°C	1	4,61	Turquesa	Cítrico	1
		2	4,62	Turquesa	Cítrico	1
		3	4,65	Turquesa	Cítrico	1
Día 5	2-8°C	1	4,59	Turquesa	Cítrico	1
		2	4,64	Turquesa	Cítrico	1
		3	4,65	Turquesa	Cítrico	1
	Menor a 30°C	1	4,62	Turquesa	Cítrico	1
		2	4,67	Turquesa	Cítrico	1
		3	4,7	Turquesa	Cítrico	1
Día 8	2-8°C	1	4,61	Turquesa	Cítrico	1
		2	4,69	Turquesa	Cítrico	1
		3	4,7	Turquesa	Cítrico	1
	Menor a 30°C	1	4,64	Ligeramente Turquesa	Ligeramente Cítrico	1
		2	4,71	Ligeramente Turquesa	Ligeramente Cítrico	1
		3	4,72	Ligeramente Turquesa	Ligeramente Cítrico	1
Día 11	2-8°C	1	4,62	Ligeramente Blanquecino	Cítrico	1
		2	4,71	Ligeramente Blanquecino	Cítrico	1
		3	4,71	Ligeramente Blanquecino	Cítrico	1

	Menor a 30°C	1	4,72	Ligeramente Blanquecino	Ligeramente Cítrico	1
		2	4,73	Ligeramente Blanquecino	Ligeramente Cítrico	1
		3	4,73	Ligeramente Blanquecino	Ligeramente Cítrico	1
Día 15	2-8°C	1	4,7	Ligeramente Blanquecino	Ligeramente Cítrico	1
		2	4,73	Ligeramente Blanquecino	Ligeramente Cítrico	1
		3	4,74	Ligeramente Blanquecino	Ligeramente Cítrico	1
	Menor a 30°C	1	4,7	Ligeramente Blanquecino	Ligeramente Cítrico	1
		2	4,7	Ligeramente Blanquecino	Ligeramente Cítrico	1
		3	4,71	Ligeramente Blanquecino	Ligeramente Cítrico	1

Elaborado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen 2018

Tabla 2A Datos de estabilidad física para la formulación magistral de sildenafil elaborada con el vehículo agua conservans, envasada en frascos de vidrio ámbar.

Tiempo de muestreo	Condición de almacenamiento	Lote	pH	Color	Olor	Velocidad de sedimentación
Día 0	-	1	4,62	Turquesa	Cítrico	1
		2	4,64	Turquesa	Cítrico	1
		3	4,64	Turquesa	Cítrico	1
Día 2	2-8°C	1	4,65	Turquesa	Cítrico	1
		2	4,65	Turquesa	Cítrico	1
		3	4,67	Turquesa	Cítrico	1
	Menor a 30°C	1	4,63	Turquesa	Cítrico	1
		2	4,67	Turquesa	Cítrico	1
		3	4,69	Turquesa	Cítrico	1
Día 5	2-8°C	1	4,72	Turquesa	Cítrico	1
		2	4,71	Turquesa	Cítrico	1
		3	4,71	Turquesa	Cítrico	1
	Menor a 30°C	1	4,7	Turquesa	Cítrico	1
		2	4,69	Turquesa	Cítrico	1
		3	4,71	Turquesa	Cítrico	1
Día 8	2-8°C	1	4,75	Turquesa	Cítrico	1
		2	4,73	Turquesa	Cítrico	1

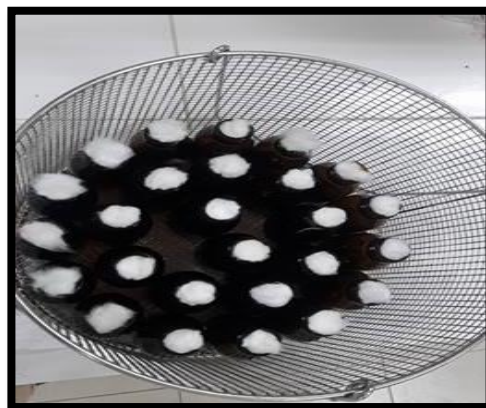
	Menor a 30°C	3	4,71	Turquesa	Cítrico	1
		1	4,72	Turquesa	Cítrico	1
		2	4,71	Turquesa	Cítrico	1
		3	4,72	Turquesa	Cítrico	1
Día 11	2-8°C	1	4,77	Turquesa	Cítrico	1
		2	4,74	Turquesa	Cítrico	1
		3	4,75	Turquesa	Cítrico	1
	Menor a 30°C	1	4,74	Turquesa	Cítrico	1
		2	4,72	Turquesa	Cítrico	1
		3	4,73	Turquesa	Cítrico	1
Día 15	2-8°C	1	4,78	Turquesa	Cítrico	1
		2	4,77	Turquesa	Cítrico	1
		3	4,78	Turquesa	Cítrico	1
	Menor a 30°C	1	4,71	Ligeramente Turquesa	Ligeramente Cítrico	1
		2	4,7	Ligeramente Turquesa	Ligeramente Cítrico	1
		3	4,7	Ligeramente Turquesa	Ligeramente Cítrico	1

Elaborado por: Lalaleo, Mayra y Lara, Helen 2018

ANEXO B: Elaboración de las formulaciones magistrales de sildenafil a concentraciones teóricas de 2mg/mL.



Fotografía 1B: Esterilización de materiales



Fotografía 2B: Esterilización de frascos



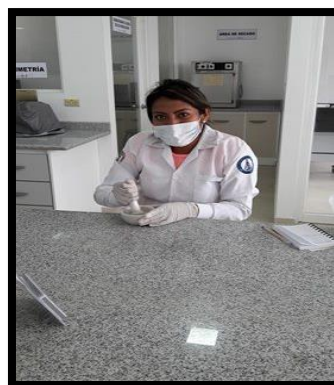
Fotografía 3B: Agua Estéril



Fotografía 4B: Comprimidos de Sildenafil masticables de 50mg



Fotografía 5B: Trituración de los comprimidos



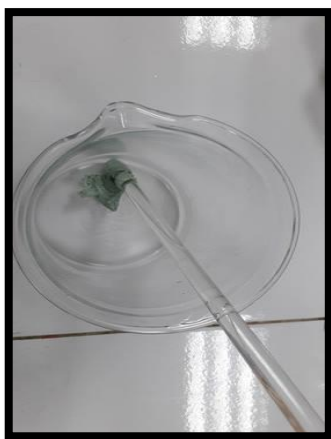
Fotografía 6B: Proceso de Trituración



Fotografía 7B: Polvo fino de Sildenafil



Fotografía 8B: Adición de glicerina



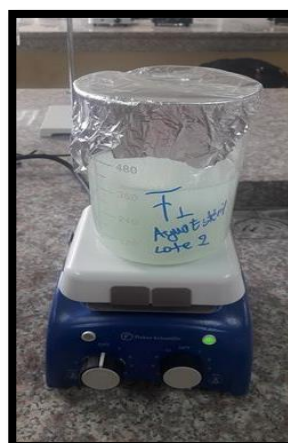
Fotografía 9B: Comprimidos de sildenafil en forma de pasta



Fotografía 10B: Preparación de parabenos



Fotografía 11B: Adición del disolvente (agua esteril o agua conservans)



Fotografía 12B: Agitación magnética de la formulación 1



Fotografía 13B: Agitación magnética de la formulación 2



Fotografía 14B: Envasado de las formulaciones



Fotografía 15B: Envasado y rutulado de la formulación 1



Fotografía 16B: Envasado y rutulado de la formulación 2

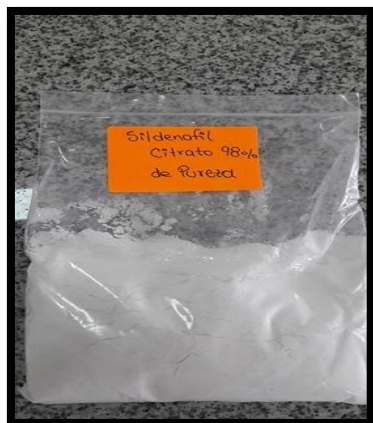


Fotografía 17B: Almacenamiento de las formulaciones a temperatura de 2-8°C



Fotografía 18B: Almacenamiento de las formulaciones a temperatura menor a 30°C

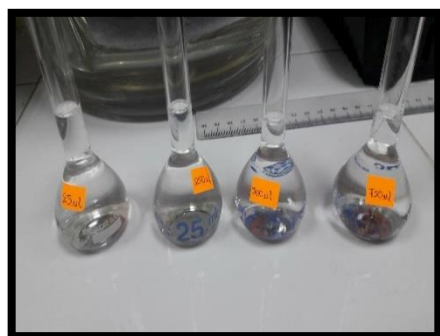
ANEXO C. Elaboración y construcción de la curva de calibración del sildenafil citrato estándar.



Fotografía 1C: Estándar de sildenafil citrato al 98% de pureza



Fotografía 2C: Preparación del estándar



Fotografía 3C: Diluciones a partir de una muestra madre de sildenafil



Fotografía 4C: Espectrofotómetro Evolution

ANEXO D. Análisis físico - químico de las formulaciones magistrales de sildenafil en suspensión oral pediátrica.



Fotografía 1D: Medición del Volumen de Sedimentación.



Fotografía 2D: Determinación del color y olor de la F2 a Temperatura de 2-8°C



Fotografía 3D: Determinación del color y olor de la F2 a temperatura menor a 30°C.



Fotografía 4D: Determinación del color y olor de la F1 a Temperatura menor a 30°C.



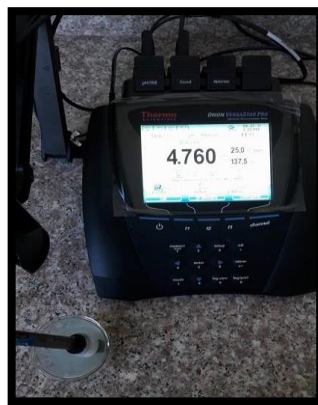
Fotografía 5D: Determinación del color y olor de la F1 a Temperatura de 2-8°C



Fotografía 6D: Preparación de las Formulaciones magistrales para la lectura en el espectrofotómetro.



Fotografía 7D: Muestras para la lectura y determinación del contenido de sildenafil en el espectrofotómetro.

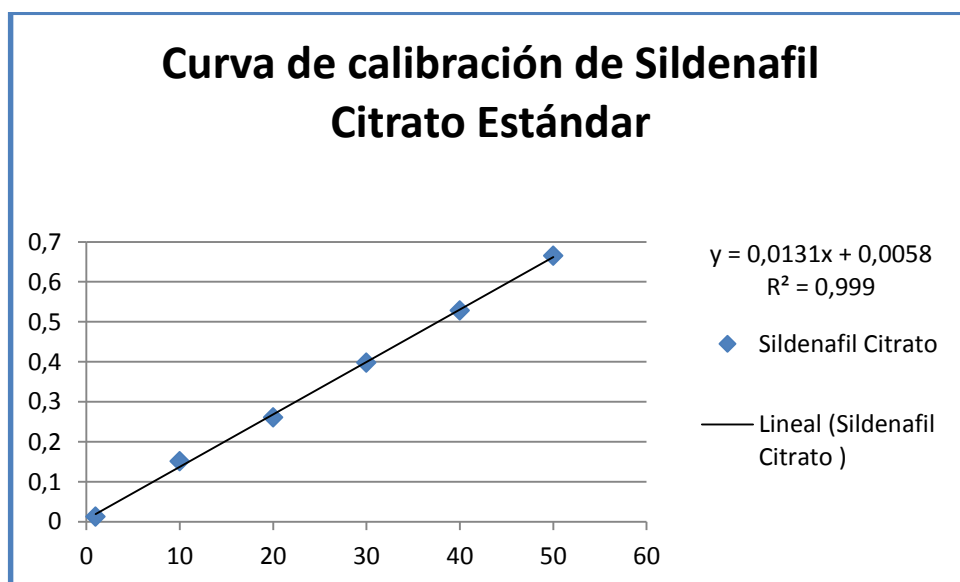


Fotografía 8D: Lectura del pH.

ANEXO E. Curva de calibración de sildenafil citrato estándar por el método de espectrofotometría UV- visible

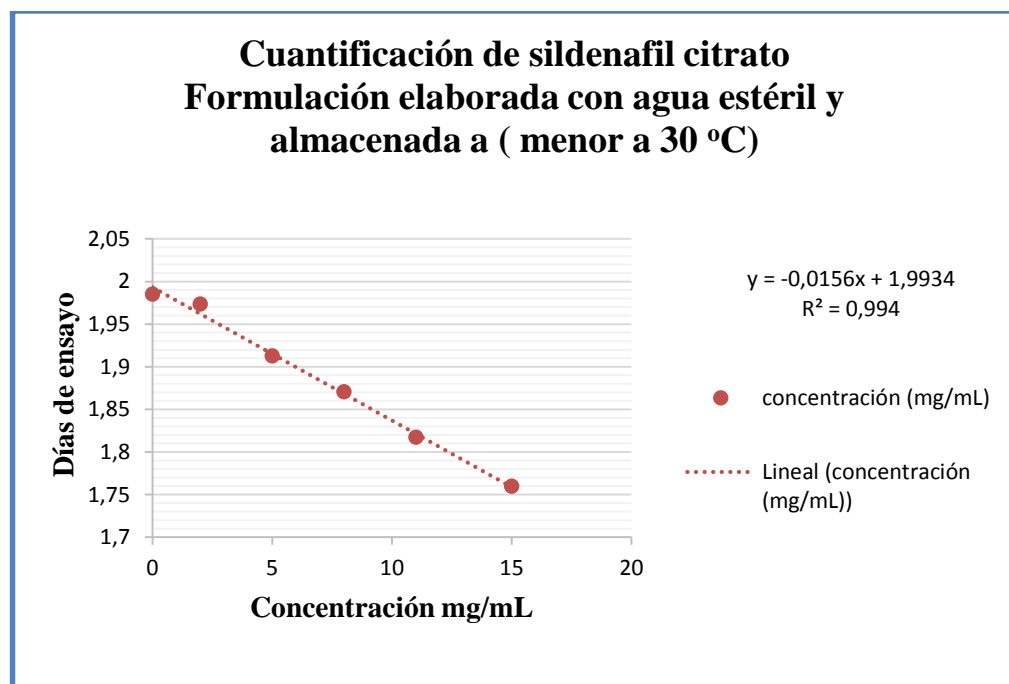
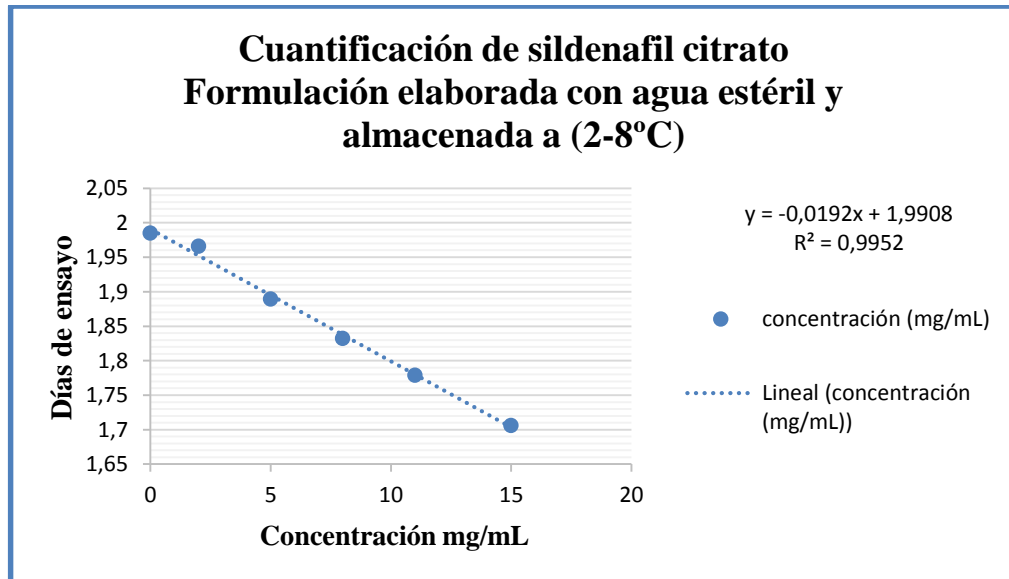
CURVA DE CALIBRACIÓN DE SILDENAFIL CITRATO ESTÁNDAR	
Concentración, ppm	Absorbancia
1	0,013
10	0,151
20	0,261
30	0,398
40	0,528
50	0,665

Realizada por: Mayra Lalaleo y Helen Lara (2018)

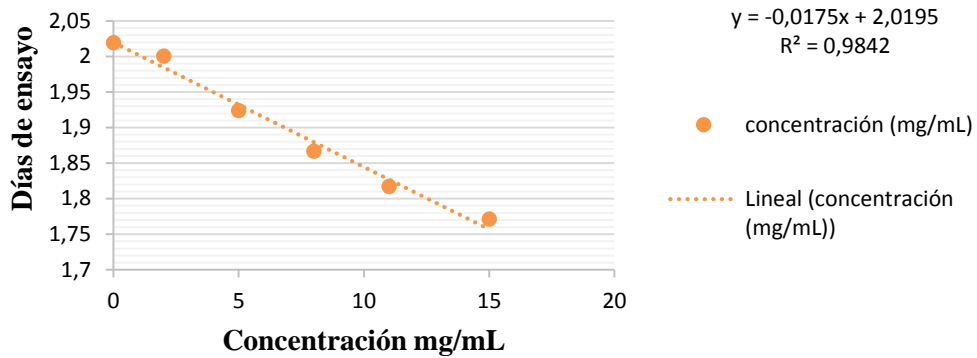


Elaborado por: Mayra Lalaleo y Helen Lara (2018)

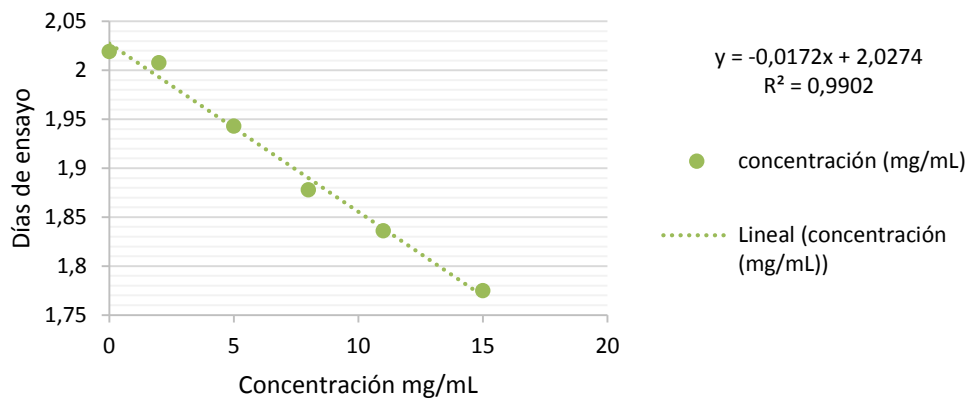
ANEXO F. Cuantificación de sildenafil citrato en las formulaciones magistrales a concentraciones teóricas de 2mg/mL, correspondientes al Lote 3.



Cuantificación de sildenafil citrato
Formulación elaborada con agua conservans y
almacenada a (2-8°C)

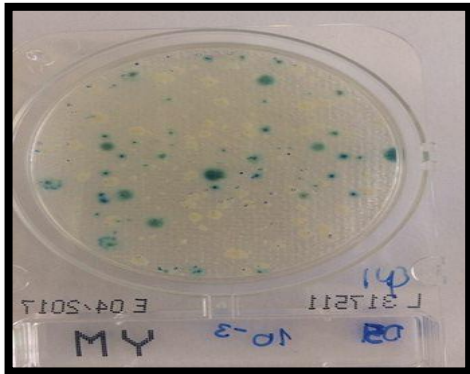


Cuantificación de sildenafil citrato
Formulación elaborada con agua conservans y
almacenada a (menor a 30 °C)

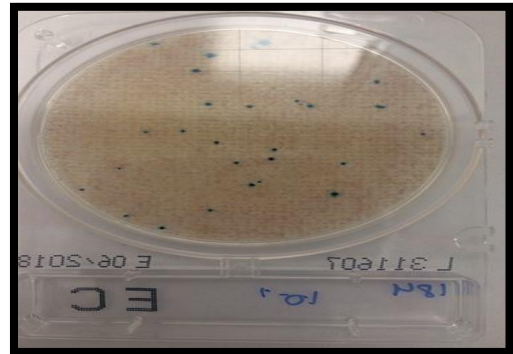


Elaborado por: Mayra Lalaleo y Helen Lara (2018)

ANEXO G. Control positivo de las placas compact Dry.



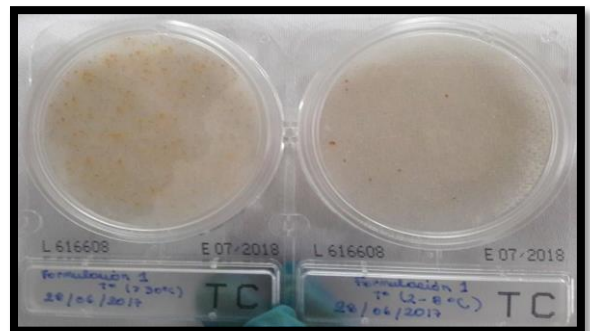
Fotografía 1G: Identificación de *Mohos* y *Levaduras* en las placas Compact Dry.



Fotografía 2G: Identificación de *Escherichia coli* en las placas Compact Dry.



Fotografía 3G: Identificación de *Staphylococcus aureus* en las placas Compact Dry.

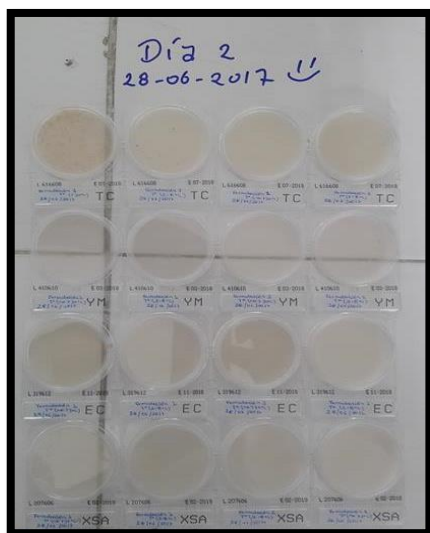


Fotografía 4G Identificación de *Coliformes Totales* en las placas Compact Dry.

ANEXO H. Análisis microbiológico de las formulaciones magistrales de sildenafil



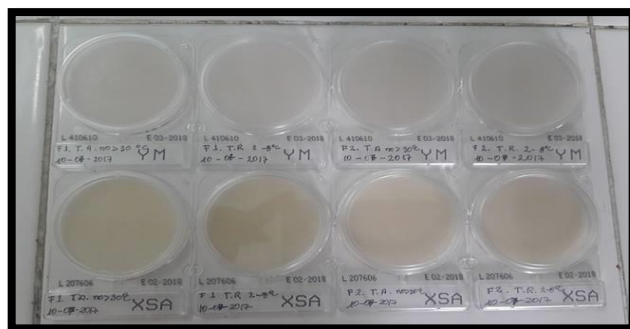
Fotografía 1H: Siembra de las Formulaciones magistrales de sildenafil en las placas Compact Dry.



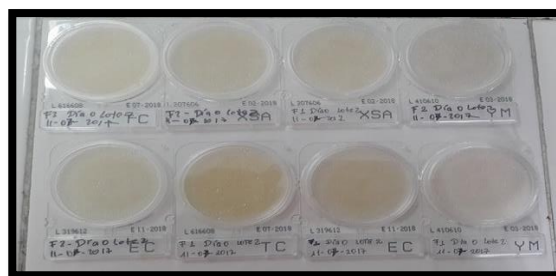
Fotografía 3H: Lectura de microorganismos presentes en el día 2 en la F1 y F2 almacenada a Temperatura no (> 30°C) y (2-8°C).



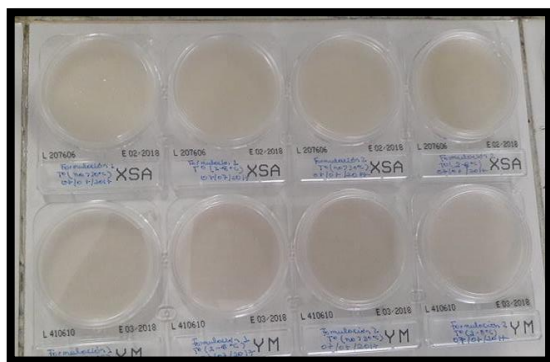
Fotografía 2H: Lectura de microorganismos presentes en el día 0 en la F1 almacenada a Temperatura de (2-8°C).



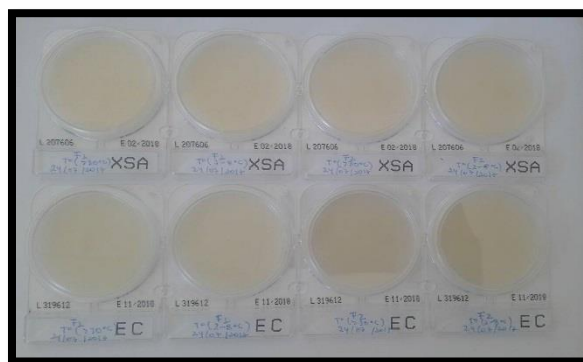
Fotografía 4H: Lectura de microorganismos presentes en el día 5 en la F1y F2 almacenada a Temperatura(2-8°C).



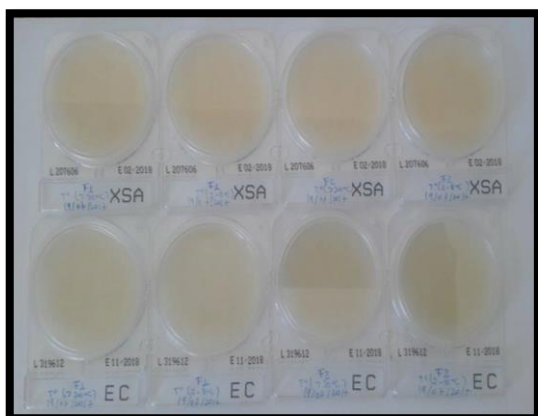
Fotografía 4H: Lectura de microorganismos presentes en el día 5 en la F1y F2 almacenada a Temperatura no (> 30°C).



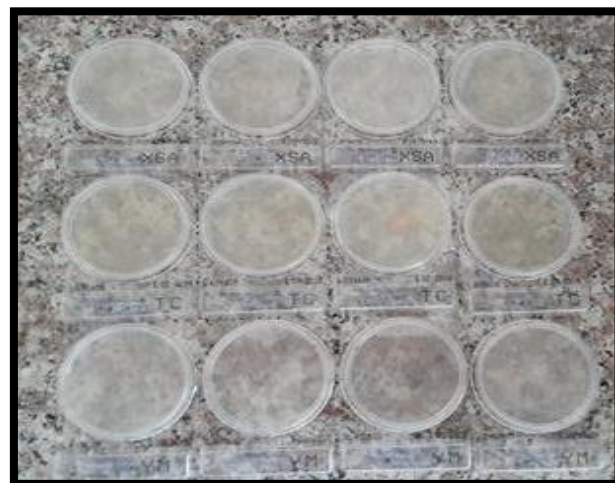
Fotografía 6H: Lectura de microorganismos presentes en el día 15 en la Fly F2 almacenada a Temperatura a (2-8°C)..



Fotografía 7H: Lectura de microorganismos presentes en el día 15 en la Fly F2 almacenada a Temperatura no (> 30°C).



Fotografía 8H: Lectura de microorganismos presentes en agua estéril y agua conservans.



Fotografía 9H: Lectura de microorganismos presentes en los comprimidos de sildenafil triturados.